

ACTA

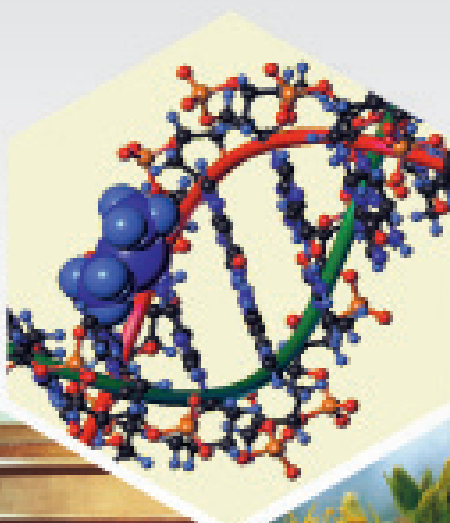
PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata

4.

2011

APHGAO 81, (043) 137-184. (2011)



A C T A PHARMACEUTICA H U N G A R I C A

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság folyóirata

Főszerkesztő:

Noszál Béla, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet
1092 Budapest, Högyes E. u. 9.
Tel.: 217-0891;
E-mail: nosbel@hogyes.sote.hu

Felelős szerkesztő:

Zelkó Romána, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár,
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,
1092 Budapest, Högyes E. u. 7–9.
Tel.: 217-0927;
E-mail: zelrom@hogyes.sote.hu

A szerkesztőbizottság tagjai:

Báthori Mária, Erős István, Gunda Tamás, Perjési Pál,
Tóthfalusi László

A szerkesztőség címe – Correspondence:

Acta Pharmaceutica Hungarica
1092 Budapest, Högyes Endre u. 9.

A főszerkesztő munkatársa:

Hankó Zoltán MGYT,
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.
Tel.: 235-0999; fax: 235-0998

TARTALOM

| | |
|---|-----|
| <i>Bubenyák Máté: Pentaciklusos alkaloid-analógok szintézise, fizikokémiai és farmakológiai vizsgálata . .</i> | 139 |
| <i>Niczinger Noémi Anna, Hajdú Mária, Budai Lívია, Dredán Judit, Antal István: A HLB-érték jelentősége a gyógyszer technológiában</i> | 151 |
| <i>Szabó Barnabás, Hetényi Gergely, Majoros Klaudia, Miszori Veronika, Kállai Nikolett, Zelkó Romána: Bukkális hatóanyag-leadó rendszerek formulálásának és ex vivo vizsgálatának lehetőségei</i> | 165 |
| <i>Hosztafi Sándor: A heroin addikció</i> | 173 |

CONTENTS

| | |
|---|-----|
| <i>Bubenyák, M.</i> : Synthesis, physicochemical and pharmacological properties of pentacyclic alkaloid-analogues | 139 |
| <i>Niczinger, N. A., Hajdú, M., Budai, L., Dredán, J., Antal, I.</i> : Importance of the HLB-value in the drug-technology | 151 |
| <i>Szabó, B., Hetényi, G., Majoros, K., Miszori, V., Kállai, N., Zelkó, R.</i> : Formulation aspects and ex-vivo examination of buccal drug delivery systemss | 165 |
| <i>Hosztafi, S.</i> : Heroin addiction | 173 |

Acta Pharmaceutica Hungarica: www.mgyt.hu

„Acta Pharmaceutica Hungarica” a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata
Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Telefon: 235-09-99; E-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu

Felelős kiadó: Prof. Dr. Vincze Zoltán

Előfizethető: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., belföldi postautalványon vagy átutalással
az MGYT átutalási számlájára: OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla sz. 11708001–20530530

Adószám: 19000754–2–42

Előfizetési díj egész évre: 5133 Ft + 257 Ft áfa

Megjelenik negyedévenként. Példányszám: 930 db

Tördelőszerkesztő: *Oláh Csaba*

Sokszorosítás: Print Invest Magyarország Kft., 9027 Győr, Almafa u. 13.

Felelős vezető: Ványik László ügyvezető igazgató

Pentaciklusos alkaloid-analógok szintézise, fizikokémiai és farmakológiai vizsgálata

BUBENYÁK MÁTÉ*

Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézet
1092 Bp. Högyes Endre u. 9.
Levelezési cím: bmate@gyok.sote.hu

Summary

Bubenyák, M.: *Synthesis, physicochemical and pharmacological properties of pentacyclic alkaloid-analogues*

Quinazolinocarboline rutaecarpine and evodiamine (*Evodia rutaecarpa*) are main alkaloid components of traditional Chinese folk-remedies. [1] Evodiamine exhibited selective antitumor and antimetastatic effects on several cancer cell lines and became lead structure of anticancer agents. [2]

During our synthetic research we achieved to gain alkaloid hybrid derivatives by combining the structural elements of quinazolinocarbolines with analogous alkaloids or drug molecules having similar effects by bioisosteric replacements. 8-norrutaecarpine, a hybrid molecule of rutaecarpine and luotonin A containing the indolo-pyrroloquinazolinone ring system has been synthesized. The hybrids of rutaecarpine and piroxicam bearing the indolo-pyridobenzothiazine and the 12-azaindolo-pyridobenzothiazine structures were prepared on two alternative routes. Two new heterocondensed pentacyclic compounds, 5-sulfarutaecarpine and 5-sulfa-8-norrutaecarpine were reached via bioisosteric replacement on the structure of rutaecarpine and 8-norrutaecarpine. Two new tricyclic ring systems, pyrido-benzothiadiazine and pyrrolo-benzothiadiazine were produced as intermediaries of these pentacyclic molecules. Series of substituted derivatives were prepared for pharmacological studies by modification of the structures with various substituents and solubilizing groups. During our work alternative way for synthesis of nauclefine (*Nauclea latifolia*) was laboured, and we published the synthesis of indolylquinazolinone derivative bouchardatine (*Bouchardata neurococca*) for the first time.

Some of the physicochemical attributes of the synthesized intermediaries were defined, such as the pKa constants of 2,3-poly-methylene-benzothiadiazines. Proton/deuteron exchange kinetic constants of active methylene-groups of five tricyclic compounds were measured by ^1H NMR technique. Solvent-dependent ratio of the Z/E isomers of phenylhydrazone-derivatives in polar and apolar solvents were determined.

In the case of 18 produced compounds our work was completed by in vitro pharmacological studies performed within co-operation with the Institute of Pharmacology. The viability of HeLa cells was inhibited by five of our compounds to similar extent as the effect of evodiamine. Eight of our compounds induced apoptosis on HeLa cells to similar extent as evodiamine.

Keywords: bioisosteric replacement, indole alkaloids, apoptosis, evodiamine.

Összefoglaló

A kinazolinokarbolin-vázás rutekarpin és evodiamin (*Evodia rutaecarpa*) a tradicionális kínai népi gyógyászati szerek fő alkaloid komponensei. [1] Az evodiamin több rákos sejtvonalon tapasztalható szelektív tumorgátló és antimetasztikus tulajdonsága miatt ígéretes fejlesztések vezérmolekulájává vált. [2]

Szintetikus munkánk során a kinazolinokarbolin-vázás és rokon szerkezetű alkaloidok ill. hasonló hatású gyógyszermolekulák struktúráinak szerkezeti elemeit ötvözve, bioizoszter helyettesítésekkel új hibrid molekulák előállítását valósítottuk meg. Előállítottuk az indolo-pirrolokinazonvázás 8-norrutekarpint, amely a rutekarpin és a luotonin A hibrid molekulája. Totálszintézist dolgoztunk ki az indolo-piridobenzotiazin és a 12-azaindolo-piridobenzotiazin előállítására a rutekarpin és a piroxicám szerkezeti elemeinek kombinálásával. A rutekarpin és a 8-norrutekarpin szerkezetén végrehajtott bioizoszter helyettesítésekkel két új, heterokondenzált pentaciklust, az 5-szulfarutekarpint és az 5-sulfa-8-norrutekarpint nyertünk. Ezen bioizoszter struktúrák szintézis-intermediereiként előállítottunk két új triciklust, a pirido-benzotiadiazint és a pirrolo-benzotiadiazint. A szintetizált triciklusokat, illetve pentaciklusokat változatos szubsztituensekkel, illetve szolubilizáló csoportokkal ellátva farmakológiai vizsgálatokra alkalmas sorozatokat kaptunk. A nauclefin (*Nauclea latifolia*) előállítására alternatív szintézisutat dolgoztunk ki. Elsőként publikáltuk az indolilkinazon-vázás bouchardatin (*Bouchardata neurococca*) szintézisét.

A szintetizált intermedierek fizikokémiai tulajdonságait vizsgálva meghatároztuk a 2,3-polimetilén-benzotiadiazinok pKs értékeit. ^1H NMR technikával megmértük öt triciklusos vegyület proton/deuteron cseresebességi állandóit. Meghatároztuk hét fenilhidrazon-származék Z/E geometriai izomereinek oldószerfüggő egyensúlyi arányát poláris és apoláris oldószerekben.

Munkánkat az előállított vegyületek in vitro farmakológiai vizsgálataival egészítettük ki a Gyógyszerhatástani Intézet munkatársaival együttműködve. HeLa sejtvonal életképességét az evodiamin hatásához hasonló mértékben öt vegyületünk gátolta. Nyolc vegyületünk az evodiaminnal azonos nagyságrendben indukált apoptózist HeLa sejtvonalon.

Kulcsszavak: bioizoszter helyettesítés, indol-vázás alkaloidok, apoptózis, evodiamin.

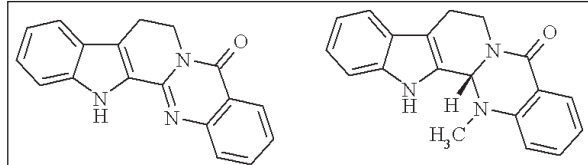
Bevezetés

Értekezésem kidolgozása során a *Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézet* és a *Chnoin Gyógyszergyár* kutatási együttműködésében folyó szintetikus vizsgálat-sorozatba kapcsolódhattam be. Ezen kutatások során a nitrogénhídfeős vegyületek vizsgálatában számos eredeti eljárás és szabadalom kidolgozása valósult meg, sikerült eredeti szintézisutat találni a kinazolinokarbolin alkaloidok, köztük a rutekarpin és származékai előállítására, amely a Merck index minősítése szerint máig a legegyszerűbb és leggazdaságosabb totálszintézis. [3] A kinazolinokarbolin-vázás alkaloidok, a rutekarpin és az evodiamin tradicionális népi gyógyászati szerek fő alkaloid komponensei, amelyeket már évezredek óta alkalmaznak a keleti orvoslásban. Az *Evodia rutaecarpa* szárított termése („Wu-Chu-Yu”) a 200 kiemelt és legszélesebb körben alkalmazott kínai gyógytermék egyike, amelynek fő hatóanyagai a rutekarpin, az evodiamin, illetve ezek szubsztituált származékai. [4]

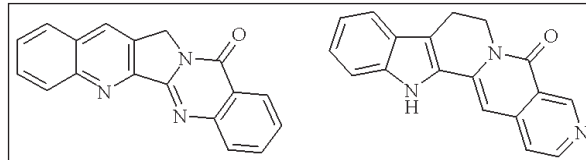
A rutekarpin szintetikus előállítására igen nagyszámú eljárásváltozatot dolgoztak ki a Nobel-díjas *Robinson* totálszintézisétől *Jan Bergman*, a svéd *Karolinska Intézet* kémia professzorának megközelítéséig. [5] A kinazolinokarbolinok farmakológiai értékelése a modern tudomány vizsgáló módszereivel csak a kilencvenes évektől bontakozott ki. A vizsgálatok egyrészt igazolták a természetes növényi kivonatok gyógyító hatásait, másrészt olyan felfedezéseket tettek, amelyek következtében e molekulák új gyógyszerfejlesztések vezérmolekuláivá váltak. [6]

A rutekarpin a CGRP felszabadulást stimulálva a vanilloid receptor 1-es altípusát aktiválva jelentős antihipertenzív hatással rendelkezik. [7] Megállapították gyulladásgátló hatását is, amely a szelektív és igen erős COX-2 izoenzim-gátló hatásnak köszönhető. [8]

Japán kutatók a rákos sejtek metasztázis-képző képességét jellemző migrációvizsgálat során megállapították, hogy az evodiamin egyedülálló, a ráksejtekre szelektív, nem-citotoxikus antimetasztatikussal hatással rendelkezik. [9] 2001 után az evodiamin ez irányú farmakológiai kutatása jelentősen kibővült, számos daganatos sejtvonalon pozitív eredménnyel tesztelték. [10]



1. ábra: A rutekarpin és az (S)-evodiamin szerkezete



2. ábra: A luotonin A és a naukleftin szerkezete

Célkitűzések

A heterociklusos kémia területén a *Gyógyszerészi Kémiai Intézetben* felhalmozott tapasztalatokra és eredményekre támaszkodva a rutekarpin-típusú alkaloidok totálszintézis intermediereinek kémiai reaktivitás vizsgálatait terveztük meg, ennek során a rokon gyűrűrendszerek, izoszter és bioizoszter származékok előállítását is terveinkbe illesztettük. Munkánk során új reakcióutakat terveztünk eredeti, irodalmilag új gyűrűrendszerek kiépítésére, amelyek segítségével a sokrétű biológiai hatással rendelkező rutekarpinnal, evodiaminnal, luotonin A-val és naukleftinnel analóg alapstruktúrák szelektívebb, hatékonyabb heterociklusos változatait, jobb vízdoldékonysággal rendelkező származékait sikerült kifejleszteni, amelyek magukban hordozzák az evodiaminra jellemző daganatellenes farmakológiai jellemzőket. A természetes alkaloidok ezen csoportjára olyan alternatív szintézisutakat szándékoztunk felderíteni, amelyek az eddiginél gazdaságosabb, könnyen és olcsón hozzáférhető alapanyagokból kiinduló, illetve új szubsztitúciós lehetőségeket biztosító előállítást tesznek elérhetővé.

A szintetikus munkánk eredményeként előállított új struktúrák figyelemreméltó fizikokémiai tulajdonságainak feltérképezését és jellemzését is el kívántuk végezni.

Célunk volt továbbá, hogy munkánkat farmakológiai vizsgálatokkal egészítsük ki, így ellenőrizve az előállított vegyületek tumorgátló és apoptózist indukáló hatását. Farmakológiai vizsgálatként célul tűztük ki a HeLa sejtek életképességének változására, valamint indukált apoptózis mérésére, illetve kaszpáz-3 enzimaktivitás változásának követésére irányuló mérések elvégzését.

Módszerek

A szintetizált termékek azonosításához felhasznált szerkezetvizsgáló módszerek

A szerves szintézisek során a reakciók előrehaladtát megfelelő időközönként, a reakcióelegyből

közvetlenül vett minták vékonyréteg kromatográfiás (VRK) vizsgálatával követtük. Szilikagél lapokon (Merck) benzol:metanol 4:1 arányú elegyét használtuk futtatóreagensnek, előhívószernek Dragendorff-reagenst és ninhidrint alkalmaztunk. Az intermedierek és a végtermékek olvadáspontját Stuart Scientific SMP készülékkel határoztuk meg; az UV-spektrumokat UNICAM SP-800 és Jasco V-550 spektrofotométerrel vettük fel. Az IR spektrumokat PYE UNICAM SP-1100 IR-spektrofotométerrel vettük fel KBr pasztillából.

A vegyületek NMR-spektrumait Varian Unity Inova 400, 500 és 600 MHz (Palo Alto, CA) készülékeken mértük meg DMSO- d_6 -ban, D_2O -ban, egyes esetekben $CDCl_3$ -ban. Ahol szükséges volt, ott 1H spektrum mellett ^{13}C spektrumot is detektáltunk, illetve egyes esetekben 1D NOESY és kétdimenziós homo- és heteronukleáris technikákat is alkalmaztunk (2D COSY, HSQC és HMBC). A mérési eredmények kiértékeléséhez Varian VnmrJ és Mestre-C 4.8.6.0 (Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spanyolország) szoftvereket használtunk.

Az 1H NMR-pH titrálásokat egy mintacsőben végeztük el 2 mM-os koncentrációban 25 °C-on, 0,15 M ionerősség (NaCl) mellett $H_2O:D_2O$ 9:1 oldatban. Az *in situ* pH érték követését trimetilamin, TRIS, imidazol, ecetsav, klórecetsav és diklórecetsav ($c=1$ mmol/dm³) alkalmazásával biztosítottuk. [11]

A tömegspektrumokat Agilent 6410B tripla kvadrupól készülékkel határoztuk meg, elektron-

spray ionizációt (ESI) alkalmazva, az eredményeket Masshunter B.01.03 szoftverrel értékeltük. Elemanalízist (C, H, N) a Chinoin Gyógyszergyár Perkin Elmer 2400 CHN analizátorával végeztünk; a számolt értékektől az eltérés a következő szórás értékeken belül esett: C: $\pm 0,30$; H: $\pm 0,21$; N: $\pm 0,26\%$.

Farmakológiai vizsgálatok módszerei, anyagai és eszközei

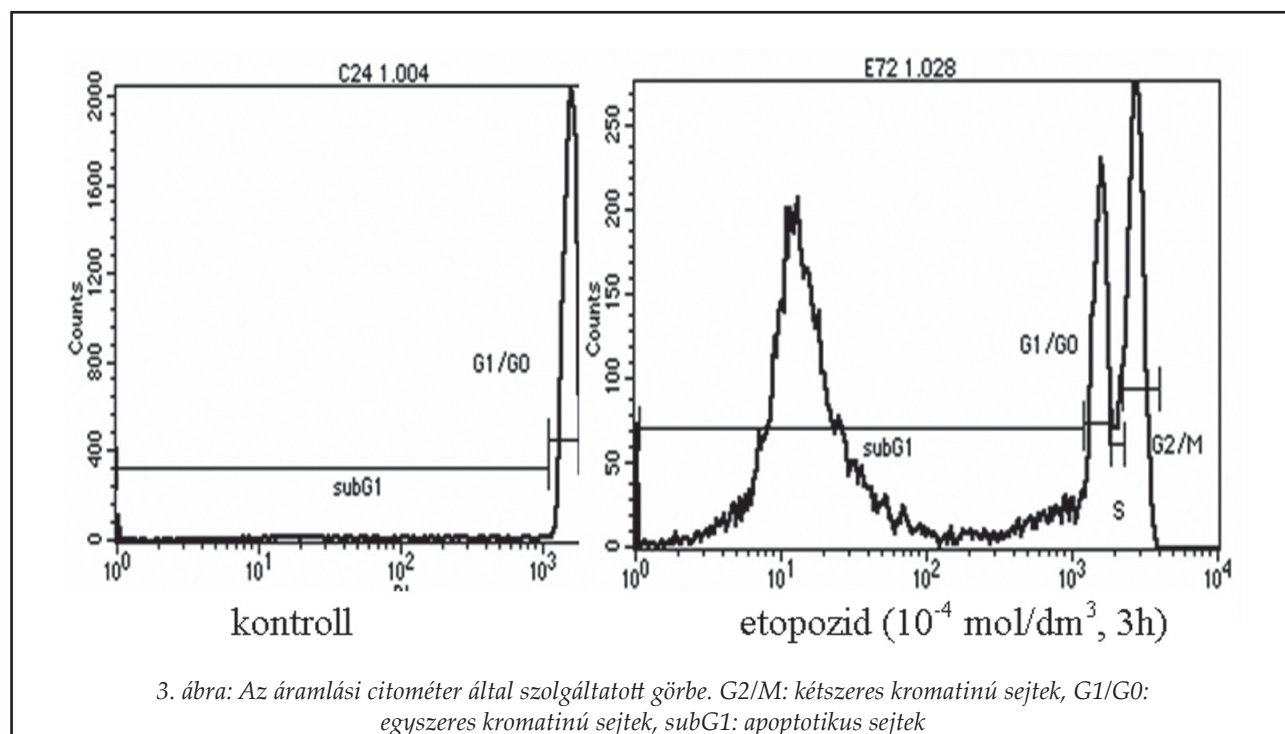
HeLa méhnyakrák sejtek életképességének meghatározása proapoptotikus hatás vizsgálata céljából [12]

96 lyukú lemezen, lyukanként 5000 HeLa sejtet kezeltünk a médium (99%) – DMSO (1%) elegyben oldott anyagainkkal 48 órán keresztül. Az inkubációs idő végén tetrazólium sóval (XTT) kezeltük a sejteket [13], ELISA kiolvasó készülék segítségével meghatároztuk a túlélő sejtek számát, amit összehasonlítva az üres (megfelelő hígítású DMSO-val kezelt) kísérlettel, következtetni tudtunk a sejtek osztódási képességének változására.

A kísérleti protokoll:

1. Oldatok:

- Médium: DMEM + 10% FBS + 2 mmol/dm³ L-glutamin + gentamicin.
- XTT: 0,9 mg/ml, frissen oldva a médiumban (enyhe melegítéssel).
- PMS (fenazin metosulfát): 3 mmol/dm³ törzsolat desztillált vízben oldva, tárolás -20 °C-on.



– Vegyületek: 10^{-2} , 10^{-3} és 10^{-4} mol/dm³ koncentrációban DMSO-ban oldva, tárolás -20 °C-on.

2. *Kezelés*: 5000 HeLa sejt/lyuk, átlátszó, 96-lyukú lemezen. A sejtszám-abszorbancia összefüggés linearitásának megállapításához ötpontos kalibrációt vettünk fel 10000-625 sejt tartományban, felező hígítással. Kezelés a sejtek lemezre helyezését követő napon az adott vegyület 10^{-4} , 10^{-5} illetve 10^{-6} mol/dm³ koncentrációjával 48 órán keresztül. A vegyületek törzsadatait felhasználás előtt médiummal százszoros térfogatra hígítottuk, majd az így kapott oldattal kezeltük a sejteket 200 ml térfogatban.

3. *Feldolgozás, mérés*: A sejtek életképességét a kezelési idő eltelte után XTT redukciós módszerrel határoztuk meg. A sejteken lévő folyadékot 100 ml friss médiumra cseréltük, majd 50 ml XTT oldatot adtunk hozzá (0,9 mg/ml XTT médiumban oldva + PMS ötvenszeres hígításban). Mérés ELISA kiolvasó készüléken 450 nm-en, háttérmentes: 620 nm-en, félóránként.

A nukleoszomális DNS-fragmentáció detektálása áramlási citométerrel

Az áramlási citométeres vizsgálat során lehetőségünk van meghatározni a fragmentálódott DNS-t tartalmazó sejtek arányát mintánkban. Mivel a DNS-fragmentáció az apoptózissal elpusztult sejtekre jellemző csupán, a sejtenyészetben meghatározhatjuk a kezelés során indukált programozott sejthalál mértékét. Pozitív kontrollként evodiamin és rutekarpin mellett etopozidot is használtunk.

A kezelési protokoll:

1. Oldatok:

a) Médium: DMEM + 10% FBS + 2 mmol/dm³ L-glutamin + gentamicin.

b) Vegyületek: 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} mol/dm³ koncentrációban DMSO-ban oldva, tárolás -20 °C-on.

2. *Kezelés*: 100 000 HeLa sejt/minta, kezelés az adott vegyület 10^{-4} , 10^{-5} illetve 10^{-6} mol/dm³ koncentrációjával 72 órán keresztül.

3. *Alkoholos fixálás*: 2×10^5 sejtet fixálunk 1 ml -20 °C-os 70%-os etanolban, majd 30 perc állás szobahőmérsékleten.

4. *Festés*: A sejteket centrifugáljuk, az üledékre 1 ml extrakciós puffert öntünk (200 mmol/dm³ Na₂HPO₄, pH 7,8-ra állítva 200 mmol/dm³ citromsavval + 0,1 mg/ml RNáz A). Szobahőmérsékleten 15 perc állás után 10 µg propidium-jodidot adunk hozzá, majd 15 perc állás.

5. *Mérés*: Áramlási citométerrel, az FL2 fluoresz-

cencia-csatorna adatait regisztrálva (logaritmikus és lineáris skálán is). A jelkaput egyrészt a sejtnagyság (FSC) – FL2 log skálájú diagramon (törmelékkizárás), másrészt a lineáris jelterület – jel szélesség diagramon (összetapadt sejtek kizárása) állítottuk fel.

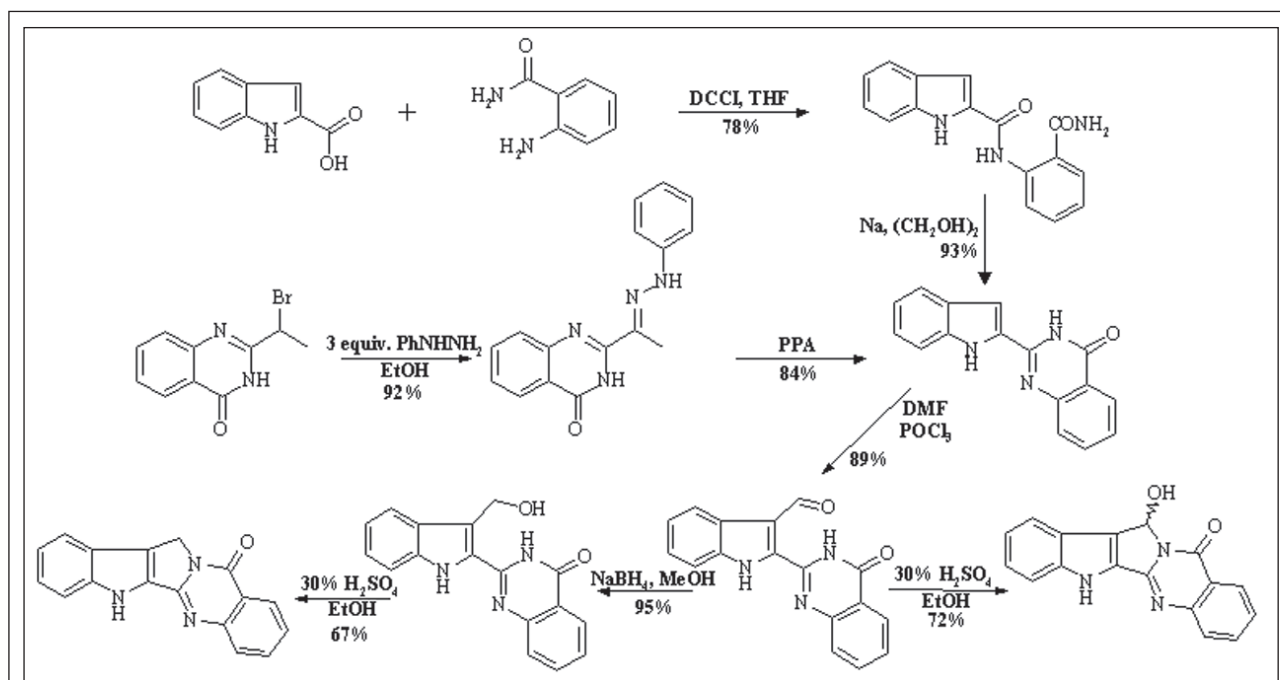
Kaspáz-3 enzimaktivitás mérése

Izolált prokaspáz-3 enzimet kezeltünk a vegyületeink 10^{-6} mol/dm³ koncentrációjú oldatával 24 órán keresztül, majd mesterséges kaspáz-3 szubsztrátot, Ac-Asp-Glu-Val-Asp-7-amido-4-metil-kumarint (Ac-DEVD-AMC) adtunk a rendszerhez. A szubsztrátból az aktiválódott kaspáz-3 enzim mennyiségével arányos mennyiségű fluoreszcens 7-amido-4-metil-kumarin (AMC) szabadult fel, amit fluoreszcencia spektroszkópiával detektáltunk. A mérés egyéb körülményeit a hivatkozott szakirodalom szerint állítottuk be. [14]

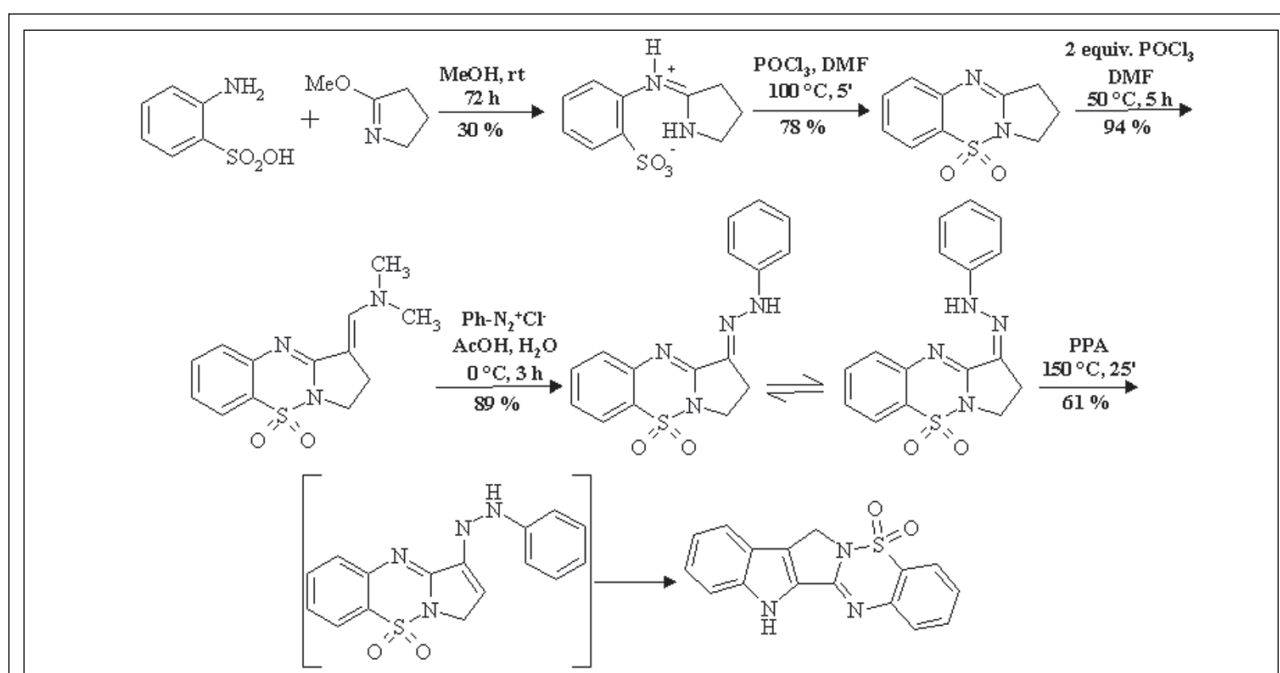
Eredmények, következtetések

Munkánk során a kinazolinokarbolin alkaloidok gyűrűhomológ és heteroatomokkal helyettesített származékainak előállítására dolgoztunk ki új, ill. módosított eljárásokat. A gyűrűrendszerben végrehajtott bioizoszter helyettesítésekkel (azaanalógok, illetve savamid-szulfonamid szubsztitúció), nor-, és szeko-származékok előállításával, valamint szolubilizáló csoportok bevitelére alkalmas reakcióutak kidolgozásával lehetőségünk nyílt a természetes alkaloidoknál kedvezőbb farmakokinetikai profillal rendelkező, új heterociklusos gyűrűrendszereket tartalmazó farmakonok kialakítására és szerkezet-hatás összefüggéseik szélesebb körű vizsgálatára. Az aktív molekulák célirányos fejlesztésére új származékképzési útvonalakat derítettünk fel és dolgoztunk ki.

A 8-norrutekarpint két alternatív úton is sikerült előállítanunk. Indol-2-karbonsav és antranilamid kondenzációjával indolil-kinazolonhoz jutottunk, amelyet 2-bróm-etil-kinazonon fenilhidrazinnal történő reagáltatása során, a nukleofil szubsztitúciót követő autooxidációs folyamat eredményeképpen képződő fenilhidrazon származék polifoszforsavban végzett Fischer-indol lebontásával is előállítottunk. Az indolil-kinazonon Vilsmeier-Haack formilezésével szelektíven a 3-formil származékot kaptuk, amely redukció és savas gyűrűzárás útján 8-norrutekarpinhoz (14-nor-luotoninhoz) vezetett. Közvetlen gyűrűzárással a 6-hidroxi-8-norrutekarpint (14-norluotonin B-t) nyertük. Így két természetes alkaloid vázrendszereinek közös szerkezeti analógjait szintetizáltuk. [15]



4. ábra: 8-norrutekarpin és 7-hidroxi-8-norrutekarpin előállítása bouchardatinon keresztül

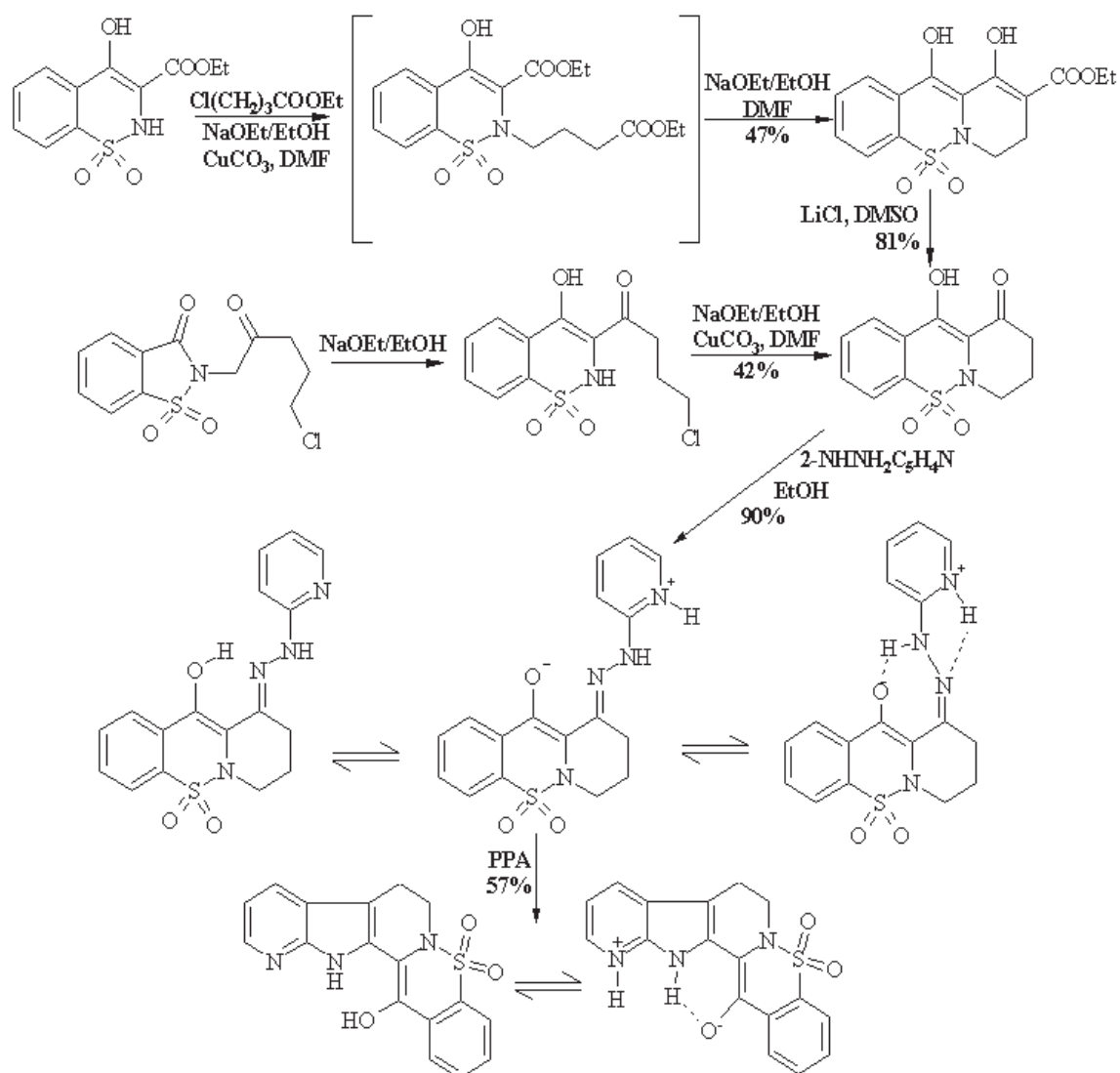


5. ábra: 5-szulfa-8-norrutekarpin szintézise pirrolo-benzotiadiazinon keresztül

A gyulladáscsökkentő hatással rendelkező benzotiazinok és benzotiadiazinok számos gyógyszer alapvázát alkotják és COX-1/2 inhibitor hatás révén a prosztaglandin PG-E2-n és a PG-E4-en hatva gátolják a rákos sejtek migrációját és a metasztázisok képződését. A kinazonon, a benzotiazin ill. benzotiadiazin szerkezeti elemek bioizoszter jellegét mérlegelve olyan új heterociklusos származékokat terveztünk, amelyekben a

pentaciklusos alkaloidok vázrendszerében a kinazonon egységet a fenti izoszter struktúrákkal helyettesítettük.

Ortanilsavat 2-metoxi-3,4-dihido-5H-pirrolal kondenzáltatva a kapott szulfonsav származékot foszforoxi-trikloriddal ciklizáltuk. A pirrolobenzotiadiazin aktív metilén csoport reaktivitása nem elegendő a közvetlen azokapcsolás megvalósításához, ezért aktiváló szubsztituensként formilcsoportot



6. ábra: A rutekarpin és a piroxikám hibrid szerkezetének szintézise

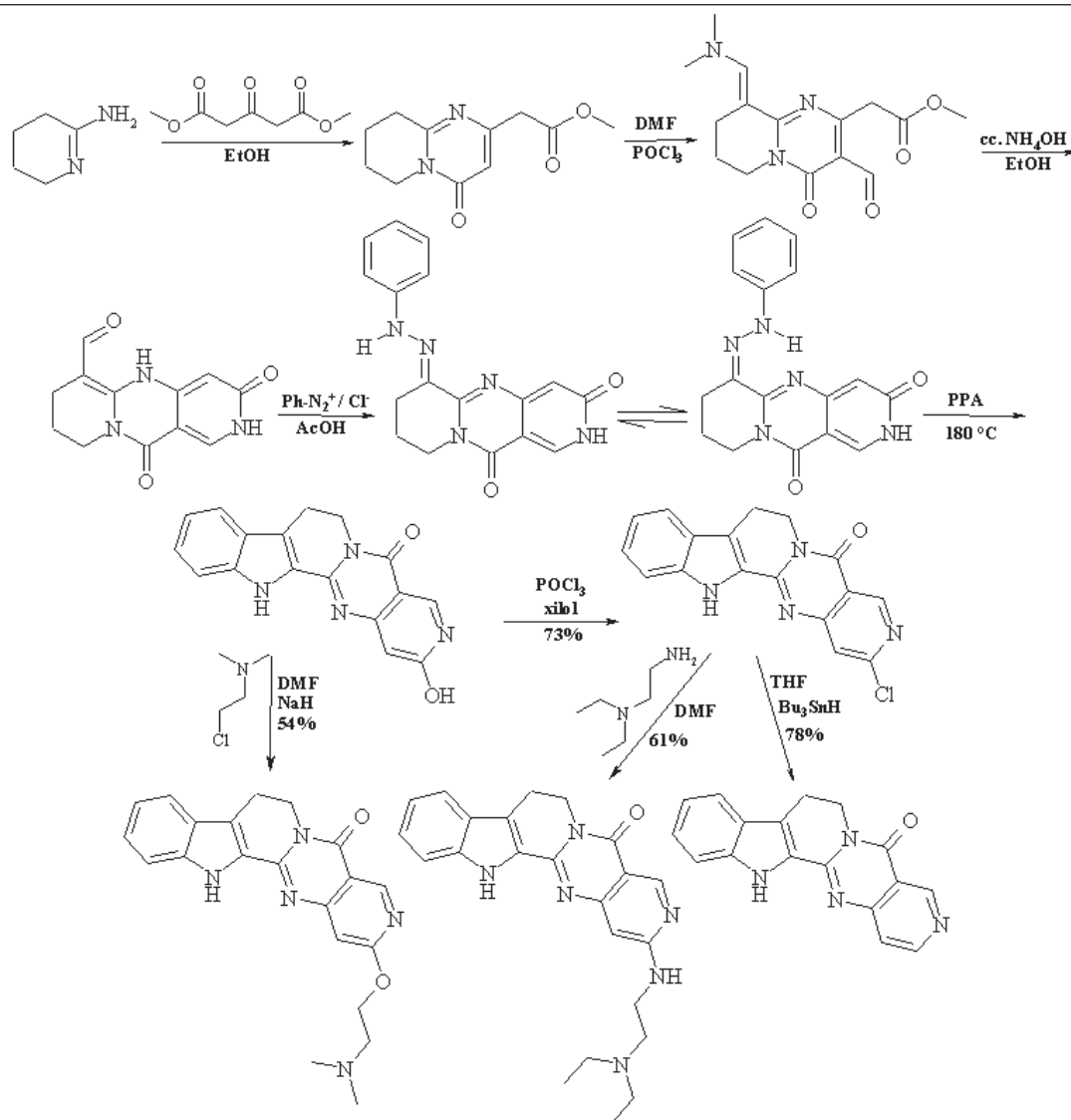
kívántuk kialakítani Vilsmeier-Haack formilezés útján. Termékként a nagy stabilitású és nehezen hidrolizálható dimetilaminometilén származékot kaptuk. A vegyület reakciója diazónium sókkal jó termeléssel vezetett a kívánt fenilhidrazon származékokhoz és az aktiváló csoport egyidejű eliminációja is megtörtént. A fenilhidrazon indolbontása a 8-nor-5-szulfarutekarpint szolgáltatta. [16]

A szacharinból induló piroxikám szintézis menetét követve új triciklusos gyűrűrendszert állítottunk elő, amelyet arilhidrazinokkal kondenzáltatunk. A keletkező arilhidrazonok különböző protonált formái között érdekes geometriai izomer egyensúlyokat azonosítottunk. A 2-piridilhidrazon származék indolbontása csak drasztikus reakciófeltételek mellett, közepes termeléssel szolgáltatta a

piroxikám-rutekarpin bioizoszter hibrid pentaciklusos gyűrűrendszerét. [17]

Az afrikai barack (*Nauclea latifolia*) gyökerének hántolt kérgéből izolálták 1975-ben az indolokinolizidin-vázis nauklefint, amelyre Bergman már 1983-as összefoglalójában felhívta a figyelmet. A rutekarpin egy N-atomban helyzetében különbözik az antileukémiás hatású nauklefintől, ezért ismerve a nauklefint antineoplasztikus hatását, joggal feltételezte a rutekarpin-származékok várható hasonló tulajdonságait.

A két alkaloid hibrid alapvázának szintézisét kutatócsoportunk korábban publikálta. [18] Jelenlegi munkánk során új totálszintézist dolgoztunk ki különböző szubsztituált származékok előállítására pirido-pirimidinek felhasználásával. A 4-oxo-pirido-

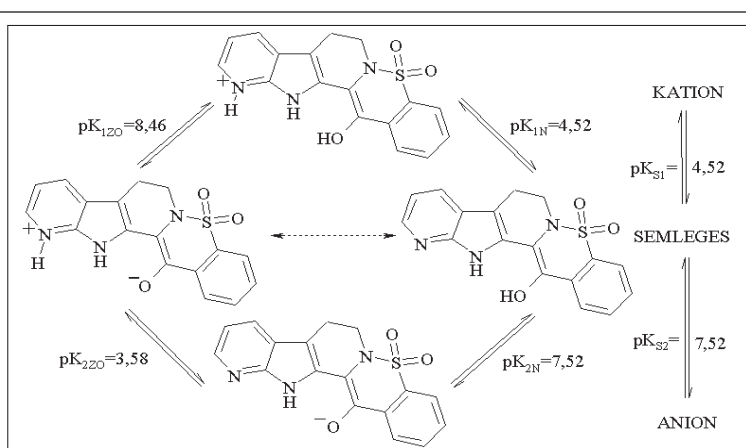


7. ábra: A 2-hidroxi-3-azarutekarpin funkcionális átalakításai

pirimidin-2-ecetsavészter formilezésével és ammóniával történő ciklizálásával kapott triciklus azokapcsolása, majd a keletkező fenilhidrazon indolbontása az E-gyűrűn szubsztituált származékok kialakítására alkalmas 2-hidroxi-3-azarutekarpint szolgáltatva. Alifás linkeken keresztül oldékonyságot javító, sóképzésre alkalmas tercier amint kapcsolunk a pentaciklusos vázrendszerhez.

Ausztrál kutatócsoport pK_s -predikciója vegyületünkre

Ausztrál és mexikói kutatók fejlesztettek ki a gyulladáscsökkentő oxikámok szer-



8. ábra: 14-hidroxi-12-azaindolopirido-1,2-benzotiazin 5,5-dioxid (205) mikrospeciációs sémája, prediktált protonálódási mikro- és makroállandói

I. táblázat

A vizsgált vegyületek proapoptotikus hatása HeLa sejtvonalon

| Koncentráció (μM) | 100 | | 10 | | 1 | |
|--------------------------------|-------------------------------|--------|-------|--------|-------|--------|
| Vegyület | Apoptotikus sejtek aránya (%) | | | | | |
| | átlag | szórás | átlag | szórás | átlag | szórás |
| 97 | 46,75 | 0,57 | 35,64 | 5,14 | 34,13 | 4,53 |
| 98 | 10,68 | 2,46 | 12,93 | 4,30 | 13,10 | 4,69 |
| 102 | 86,79 | 0,15 | 15,11 | 1,85 | 14,23 | 1,29 |
| 105 | 27,14 | 0,66 | 17,31 | 1,22 | 16,70 | 4,26 |
| 106 | 32,67 | 0,66 | 32,33 | 2,81 | 31,11 | 4,53 |
| 107 | 25,17 | 2,27 | 7,23 | 0,64 | 8,01 | 1,16 |
| 109 | 46,29 | 2,31 | 28,39 | 0,86 | 26,08 | 0,22 |
| 110 | 31,48 | 1,07 | 46,75 | 1,78 | 35,64 | 1,26 |
| 113 | 61,12 | 7,94 | 46,69 | 2,57 | 43,79 | 1,85 |
| 115 | 65,50 | 2,92 | 47,12 | 1,36 | 41,25 | 1,84 |
| 117 | 21,17 | 1,66 | 9,90 | 4,10 | 11,10 | 0,95 |
| 120 | 46,38 | 4,49 | 39,18 | 3,23 | 38,62 | 0,72 |
| 121 | 58,53 | 2,53 | 35,53 | 3,04 | 35,22 | 8,36 |
| 124 | 35,47 | 0,67 | 16,51 | 4,80 | 15,07 | 0,92 |
| 3-Br-indolilkinazon 211 | 34,00 | 4,71 | 26,30 | 3,17 | 27,10 | 1,57 |
| 5-szulfarutekarpin 82 | 67,40 | 2,03 | 31,10 | 3,28 | 29,20 | 4,91 |
| 8-norrutekarpin 202 | 44,64 | 4,62 | 33,80 | 1,99 | 24,09 | 3,78 |
| Bouchardatin 6 | 41,50 | 2,23 | 25,06 | 5,63 | 38,57 | 3,26 |
| etopozid 18 | 34,05 | 0,82 | 20,49 | 1,66 | 15,35 | 1,86 |
| evodiamin 2 | 51,38 | 0,73 | 51,89 | 3,02 | 33,55 | 0,68 |
| rutekarpin 1 | 20,59 | 1,44 | 15,53 | 2,48 | 14,50 | 2,80 |

kezetére kvantumkémiai számításokon alapuló makroszkopikus és mikroszkopikus pKs értékeket prediktáló módszert, amelyet öt oxikám mérési eredményei alapján validáltak. [19] A piroxikám és a rutekarpin hibridmolekulájaként általunk előállított és publikált pentaciklus, a 14-hidroxi-12-azaindolopirido-1,2-benzotiazin 5,5-dioxid pKs értékeinek meghatározására is végeztek számításokat. Az általuk közölt számított mikro-, és makroállandók láthatóak a 8. ábrán. Az állandók alapján elmondható, hogy az enolát-enol, majd piridin-piridinium a fő protonálódási útvonal, amely a semleges mikrorészecskén át vezet, tehát az ikerionos forma jelentősége elhanyagolható. A protonálható csoportok alapvető kémiai jellemzői alapján is ez az útvonal tűnik preferáltnak.

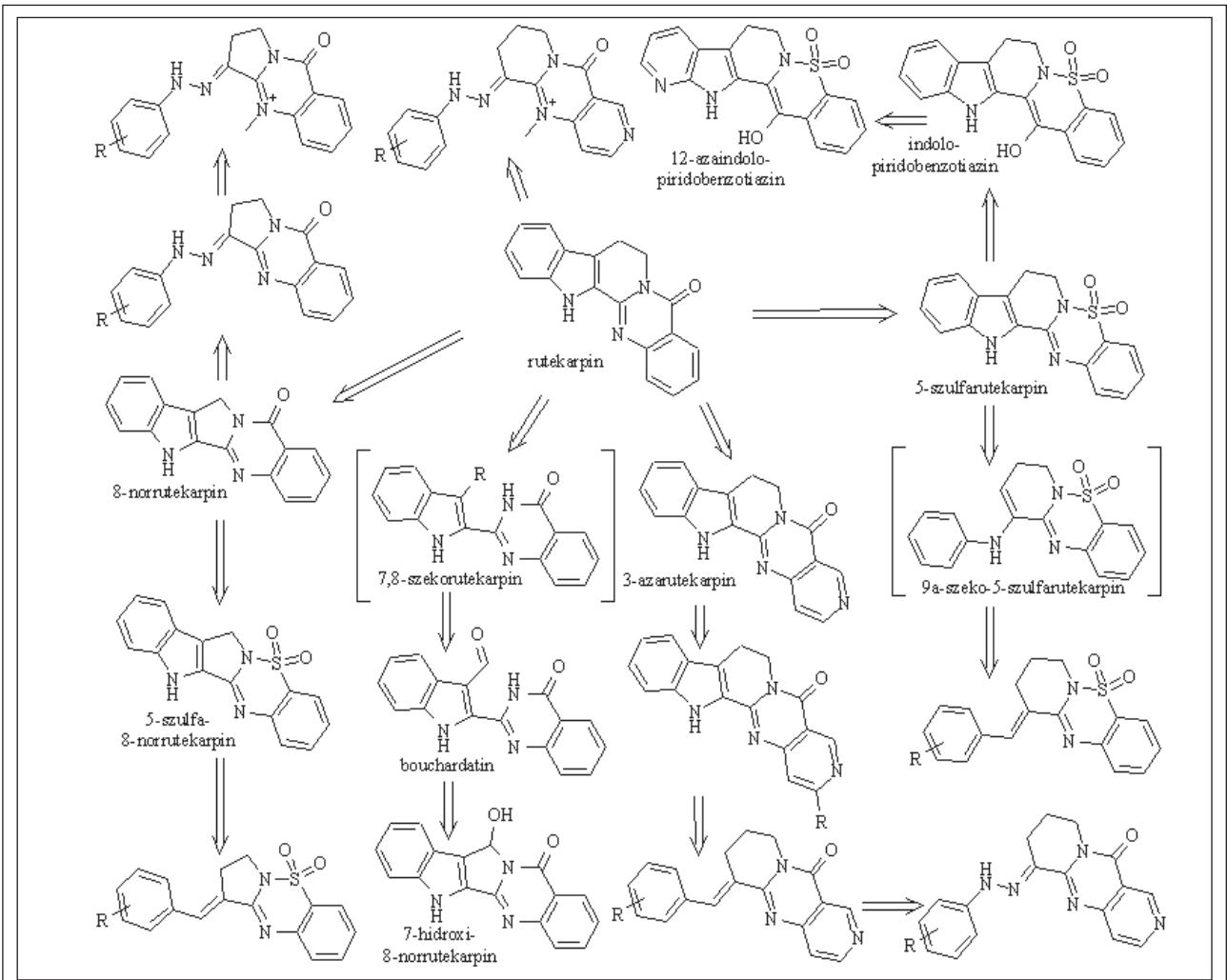
Összegzés

Hidrazonok, aldehidkondenzált triciklusok, pentaciklusok és a bouchardatin:

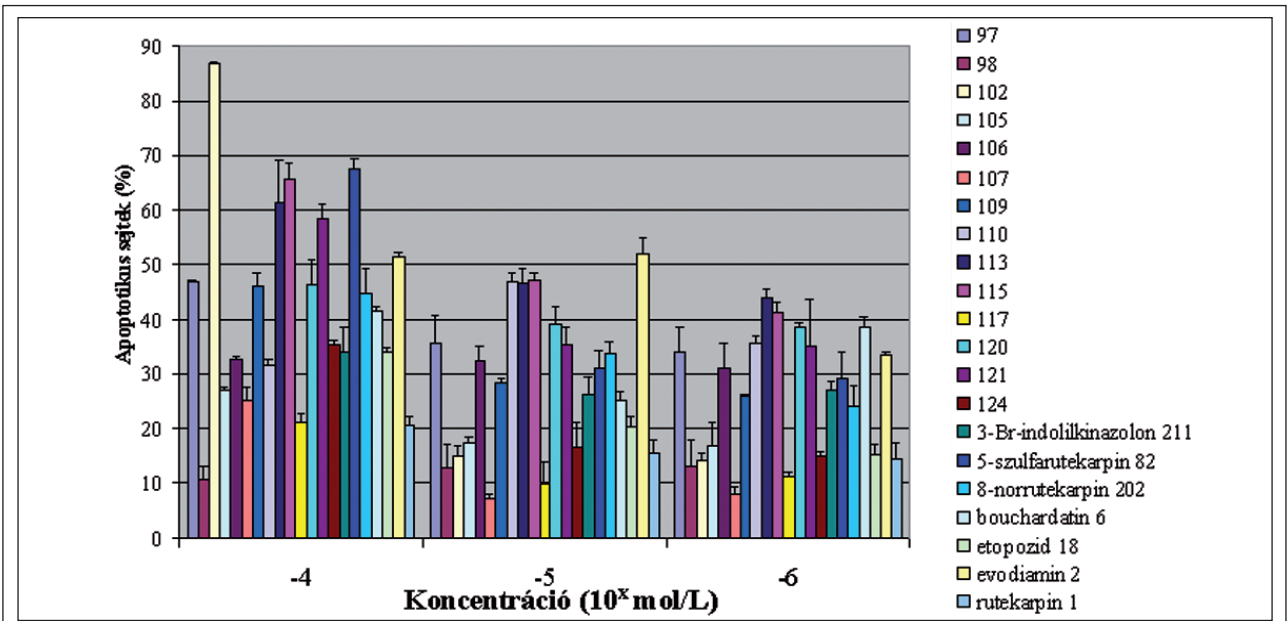
– A mackinazonin és a dezoxivazicinon sav-

amid-szulfonamid bioizoszter helyettesítésével előállítottunk két, az irodalomban eddig ismeretlen heterokondenzált triciklust (tetrahidropiridobenzotiadiazin, dihidropirroló-benzotiadiazin).

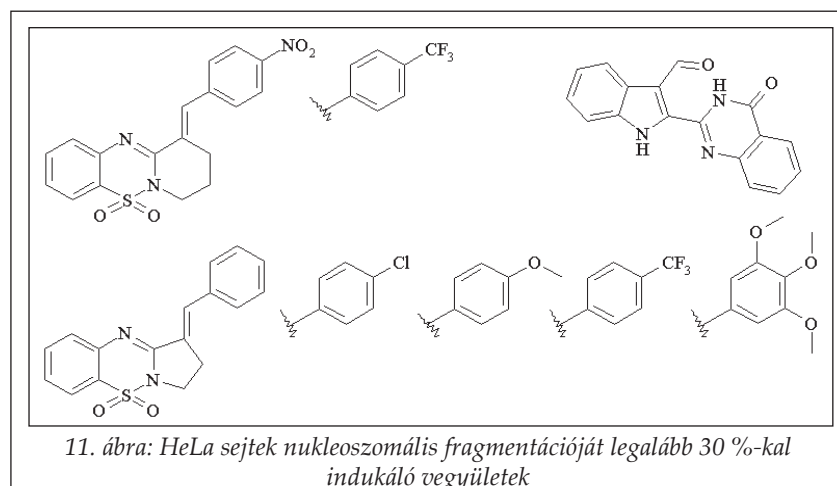
- Alkaloidok szerkezetéből bioizoszter helyettesítéssel öt új pentaciklusos vegyületet vezetünk le, megvalósítottuk szintézisüket, és előállítottuk néhány szubsztituált származékukat (5-szulfarutekarpin, 5-szulfa-8-norrutekarpin, 8-norrutekarpin, 7-hidroxi-8-norrutekarpin, indolo-piridobenzotiazin, 12-azaindolo-piridobenzotiazin).
- Két ismert pentaciklus szintézisére és szubsztituált származékaik előállítására alternatív utat fejlesztettünk ki (3-azarutekarpin és E-gyűrűn szubsztituált származékai, luotonin A, luotonin B).
- Elsőként valósítottuk meg – két alternatív úton – egy természetes alkaloid, a bouchardatin totál-szintézisét.
- Három triciklus szubsztituált aromás aldehidekkel kondenzált származékaiból 41 tagú vegyületlárat hoztunk létre.



9. ábra: Az előállított vegyületek bioizoster származtatása rutekarpinból



10. ábra: A vizsgált vegyületek proapoptotikus hatása HeLa sejtvonalon



- Négy triciklusból szubsztituált hidrazonszármazékok 62 tagú sorozatát állítottuk elő.
- Meghatároztuk a 2,3-polimetilén-benzotriadiazinok pK_s értékeit.
- Meghatároztuk a 2,3-polimetilén-benzotriadiazinok biciklusos prekursorainak oldószerfüggő konformációs átalakulásának sebességi állandóit.
- 1H NMR technikával megmértük öt triciklusos vegyület aktív metilénsoportjának proton/deuteron cseresebbségi állandóit.
- Meghatároztuk hét hidrazon-származék Z/E izomereinek oldószerfüggő arányát poláris és apoláris oldószerekben.
- Farmakológiai vizsgálataink során az általunk előállított 18 vegyülettel kezelt daganatsejtek életképességét, a vegyületeink apoptózis indukáló hatását HeLa méhnyakrák sejtvonalon, valamint a kaspáz-3 enzim működését befolyásoló hatásukat vizsgáltuk *in vitro*. A HeLa sejtek életképességét az evodiamin hatásához hasonló mértékben öt vegyületünk gátolta, míg nyolc vegyületünk az evodiaminnal azonos nagyságrendben indukált apoptózist HeLa sejtvonalon. Az evodiamin többféle hatásmechanizmussal fejti ki rákellenes aktivitását (kaspáz-aktiválás, NF- κ B-reguláció, MAPK-gátlás, bcl/bax egyensúly befolyásolása, antioxidáns hatás). Kaspáz-3 aktivációt vizsgáló kísérletünkben egyetlen vegyületünk sem mutatott szignifikáns hatást, így bizonyított, hogy ezek nem kaspáz aktiválással fejti ki citotoxikus hatásukat. A szintetizált vegyületek és az evodiamin szerkezeti összevetése arra utal, hogy az evodiaminban található redukált N-metil szerkezeti elem szükséges lehet e mechanizmus kiváltásához. A vizsgálatok során hatékony vegyületek alapszerkezetéből és szubsztituenseiből tudtunk a további fejlesztés irányaira is következtetéseket levonni.

Az előállított szubsztituált hidrazonszármazékok esetében kaspáz-aktiváló hatás prediktálható Zhang és munkatársai eredményei alapján, [20] ezért ezen anyagok szintén alkalmasak lehetnek további farmakológiai screen-vizsgálatok elvégzésére, illetve az A-gyűrűn szubsztituált 8-norretenkarbin-, 13-N-metil-8-norretenkarbin-, 14-N-metilretenkarbin-, és 3-azarretenkarbin-származékok előállítására.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom

- *prof. Noszál Béla* dékán úrnak, témavezetőmnek, a Gyógyszerészi Kémiai Intézet igazgatójának, hogy intézetében végezhettem kutatásaimat, amelyekhez minden feltételt biztosított;
- *Kökösi József* tudományos főmunkatársnak, hogy munkámat napi szinten segítette, felügyelte, koordinálta és hasznos tanácsaival támogatta;
- a Gyógyszerészi Kémiai Intézet minden dolgozójának hasznos tanácsaikért, és gyakorlati segítségükért. *Rácz Ákos*nak és *Kiss Róbert*nek a munkámhoz nyújtott elméleti támogatásért, *Takács Mária*nak és *Béni Szabolcs*nak az NMR vizsgálatokban, *Szakács Zoltán*nak és *Völgyi Gergely*nek a fizikokémiai vizsgálatokban, *Marosi Attilán*ak és *Pelhős Katalin*nak az UV vizsgálatokban nyújtott segítségükért, *Bohus Eszter*nek, *Hosztafi Sándor*nak, *Mazák Károlyn*ak, *Órfi László*nak dolgozatomhoz fűzött értékes észrevételeikért;
- a tragikus hirtelenséggel a közelmúltban elhunyt *prof. Hermecz István* akadémikusnak, a *Chinoin Gyógyszergyár* munkatársának sokoldalú támogatásáért;
- *prof. Szökő Éva* egyetemi tanárnak és *Pálfi Melindán*ak, a *Farmakológiai Intézet* munkatársainak a farmakológiai vizsgálatok elvégzéséért;
- *Blazics Balázs*nak, a *Farmakognózi*ai Intézet munkatársának az MS mérések elvégzéséért;
- *Győri Szilvián*ak, *Lovász Virágn*ak, *Sala Nicolás*nak, *Deme Mózes*nek technikai segítségükért;
- *Dredán Judit*nak, *Ditzendy Orsolyán*ak és *Solymos Dániel*nek az értekezés szövegének korrekciójáért.

Végül szeretnék köszönetet mondani Szüleimnek a sok szeretetért, biztatásért és önzetlen segítségért, amit tőlük kaptam.

FELHASZNÁLT IRODALOM

1. Tang, W.: Eisenbrand, G. *Chinese drugs of plant origin*, Tang, W.; Eisenbrand, G. szerk.; Springer, Berlin, 1992, 509-514.
2. Li, M.-T.; Huang, H.-I.: *Acta Pharmaceut. Sin.* (Yaoxue Xuebao) 13, 265-272 (1966); *Chem. Abstr.* 65, 20995 (1966).
3. O'Neil, M. J.; Heckelman, P. E.; Koch, C. B.; Roman, K. J. (szerk.): *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, Fourteenth Edition, (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2006).
4. Lee, S. H.; Son, J.-K.; Jeong, B. S.; Jeong, T.-C.; Chang, H. W.; Lee E.-S.; Jahng, Y.: *Molecules* 13, 272-300 (2008).
5. (a) Asahina, Y.; Irie, T.; Ohta, T.: *J. Chem. Soc., Jpn.* 51-52, (1927); (b) Asahina, Y.; Manske, R. H. F.; Robinson, R.: *J. Chem. Soc.* 1708-1710, (1927); (c) Bergman, J.; Bergman, S.: *Heterocycles* 16, 347-350, (1981); (d) Waterman, P.: *Phytochemistry* 15, 578-579, (1976); (e) Mori, M.; Kobayashi, H.; Kimura, Ban, Y.: *Heterocycles* 23, 2803-2806, (1985); (f) Harayama, T.; Hori, A.; Serban, G.: *Tetrahedron* 60, 10645-10649, (2004); (g) Bowman, W. R.; Elsegood, M. R. J.; Stein, T.; Weaver, G. W.: *Org. Biomol. Chem.* 5, 103-113, (2007); (h) Kametani, T.; Higa, T.; Fukumoto, K.; Koizumi, M.: *Heterocycles* 4, 23-28, (1976); (i) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Szász, Gy.; Mészáros, Z.: *Tetrahedron Lett.* 22, 4861-4862 (1981); (j) Kökösi, J.; Szász, Gy.; Hermecz, I.: *Tetrahedron Lett.* 33, 2995-2998 (1992); (k) Mhaske, S. B.; Argade, N. P.: *Tetrahedron* 62, 9787-9826, (2006).
6. Sheu, J.-R.: *Cardiovasc. Drug Rev.* 17, 237-245 (1999).
7. Deng, P.-Y.; Ye, F.; Cai, W.-J.; Tan, G.-S.; Hu, C.-P.; Deng, H.-W.; Li, Y.-J.: *J. Hypertens.* 22, 1819-1829 (2004).
8. (a) Moon, T. C.; Murakami, M.; Kudo, I.; Son, K. H.; Kim, H. P.; Kang, S. S.; Chang, H. W.: *Inflamm. Res.* 48, 621-625 (1999); (b) Lee, E. S.; Kim, S. I.; Lee, S. H.; Jeong, T. C.; Moon, T. C.; Chang, H. W.; Jahng, Y.: *Bull. Korean Chem. Soc.* 26, 1975-1980, (2005); (c) Liao, J.-F.; Chiou, W.-F.; Shen, Y.-C.; Wang, G.-J.; Chen, C.-F.: *Chinese Medicine* 6, 6. cikk, (2011), doi:10.1186/1749-8546-6-6; (d) Choi, Y.; Shin, E.; Kim, Y. S.; Cai X. F.; Lee, J.; Kim, H. P.: *Arch. Pharm. Res.* 29, 293-297 (2006).
9. Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Suzuki, H.: *Biol. Pharm. Bull.* 24, 720-723 (2001).
10. (a) Liao, C. H.; Pan, S. L.; Guh, J. H.; Chang, Y. L.; Pai, H. C.; Lin, C. H.; Teng, C. M.: *Carcinogenesis* 26, 968-975 (2005); (b) Kan, S. F.; Yu, C. H.; Pu, H. F.; Hsu, J. M.; Chen, M. J.; Wang, P. S.: *J. Cell. Biochem.* 101, 44-56 (2007); (c) Huang, D. M.; Guh, J. H.; Huang, Y. T.; Chueh, S. C.; Chiang, P. C.; Teng, C. M.: *J. Urol.* 173, 256-261, (2005); (d) Kang, S. F.; Huang, W. J.; Lin, L. C.; Wang, P. S.: *Int. J. Cancer* 110, 641-651 (2004); (e) Lee, T. J.; Kim, E. J.; Kim, S.; Jung, E. M.; Park, J. W.; Jeong, S. H.; Park, S. E.; Yoo, Y. H.; Kwon, T. K.: *Mol. Cancer Ther.* 5, 2398-2407 (2006); (f) Huang, Y. C.; Guh, J. H.; Teng, C. M.: *Life Sci.* 75, 35-49 (2004); (g) Wang, C.; Wang, M. W.; Tashiro, S.; Onodera, S.; Ikejima, T.: *Biol. Pharm. Bull.* 28, 984-989 (2005); (h) Fei, X. F.; Wang, B. X.; Li, T. J.; Tashiro, S.; Minami, M.; Xing, D. J.; Ikejima, T.: *Cancer Sci.* 94, 92-98 (2003); (i) Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Suzuki, H.: *Biol. Pharm. Bull.* 24, 917-920 (2001); (j) Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Takahashi, S.; Saiki, I.; Suzuki, H.: *Biol. Pharm. Bull.* 25, 1491-1493 (2002).
11. Szakács, Z.; Krasznai, M.; Noszál, B.: *Anal. Bioanal. Chem.* 378, 1428-1448 (2004).
12. Zhang, Y.; Wu, L.-J.; Tashiro, S.-I.; Onodera, S.; Ikejima, T.: *Acta Pharm. Sinica* 25, 83-89 (2004).
13. Scudiero, D. A.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Monks, A. P.; Tierney, S.; Nofziger, T. H.; Currens, M. J.; Seniff, D.; Boyd, M. R.: *Cancer Res.* 48, 4827-4833 (1988).
14. Wang, S. L.; Hawkins, C. J.; Yoo, S. J.; Müller, H. A.; Hay, B. A.: *Cell* 98, 453-463 (1999).
15. Bubenýák, M.; Pálfi, M.; Takács, M.; Béni, Sz.; Szökő, É.; Noszál, B.; Kökösi, J.: *Tetrahedron Lett.* 49, 4937-4940 (2008).
16. Bubenýák, M.; Takács, M.; Blazics, B.; Rácz, Á.; Noszál, B.; Piiski, L.; Kökösi, J.; Hermecz, I.: *Arkivoc* 11, 291-302 (2010).
17. Bubenýák, M.; Noszál, B.; Kóczián, K.; Takács, M.; Béni, Sz.; Hermecz, I.; Kökösi, J.: *Tetrahedron Lett.* 49, 5711-5713 (2008).
18. Hermecz, I.; Kökösi, J.; Podányi, B.; Likó, Zs.: *Tetrahedron* 52, 7789-7796 (1996).
19. Ho, J.; Coote, M. L.; Franco-Pérez, M.; Gómez-Balderas, R.: *J. Phys. Chem.* 114, 11992-12003 (2010).
20. Zhang, H.-Z.; Drewe, J.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X.: *Bioorg. Med. Chem.* 12, 3649-3655 (2004).

Érkezett: 2011. december 12.

A HLB-érték jelentősége a gyógyszer technológiában

NICZINGER NOÉMI ANNA, HAJDÚ MÁRIA, BUDAI LÍVIA,
DREDÁN JUDIT, ANTAL ISTVÁN*

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet, Budapest, Högyes Endre u. 7. – 1092

*Levelezési cím: antist@gyok.sote.hu

Summary

Niczinger, N. A., Hajdú, M., Budai, L., Dredán, J., Antal, I.: **Importance of the HLB-value in the drug-technology**

Surface active agents can be classified 60 years ago with the introduction of the HLB system. The characterization of emulgents allowed their common use in the practice.

The objective of the review is to summarize the research in the field of surface active agents and HLB-value.

The basic principles and relationships related to HLB are detailed such as the predicting and experimental methods for the determination, as well as the achievements of development and applications of surface active agents.

Keywords: surface active agents, emulgents, Hydrophile Lipophile Balance, HLB-value, required HLB-value, HLB calculation and determination.

Összefoglaló

Mintegy 60 évvel ezelőtt a HLB rendszer bevezetésével lehetővé vált a felületaktív anyagok rendszerezése. Az emulgensek pontos jellemzése a gyakorlati felhasználásukat is megkönnyítette.

Célkitűzésünk a HLB-értékekkel kapcsolatos kutatások áttekintése, tekintettel gyógyszer technológiai vonatkozásaira. Szeretnénk bemutatni a HLB rendszer alapvető összefüggéseit és vitatott kérdéseit, a HLB-érték meghatározására irányuló módszereket, valamint a felületaktív anyagok fejlesztésének és alkalmazásának újabb eredményeit.

Kulcsszavak: felületaktív anyagok, hidrophil-lipofil egyensúly, HLB-érték, szükséges HLB-érték, HLB meghatározása.

Bevezetés

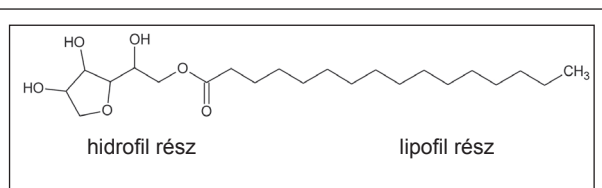
Az Atlas Powder amerikai vállalat 1948-ban elsőként csoportosította HLB-értékük alapján az emulgenseket. Ismereteiket a több éven keresztül folytatott emulgeálási vizsgálatokból kapott eredményekre alapozták. Kezdetben csak az általuk forgalmazott felületaktív anyagok HLB-értékét határozták meg, majd mutatták be a cég termékismertetőjében *Atlas Surface Active Agents* címmel [1]. További cél a HLB-érték gyakorlati alkalmazhatóságának kiterjesztése volt a felületaktív anyagok általános jellemezhetősége érdekében. A HLB fogalomrendszer megalkotása William C. Griffin, a cég kémikusának a nevéhez fűződik, akinek a HLB-rendszerről írt első tudományos közleménye 1949-ben jelent meg [2]. Ebben bemutatott néhány kísérleti módszert az emulgensek HLB-értékének és az olajok szükséges HLB-értékének meghatározására, valamint a keverék emulgensek HLB-értékének meghatározására additív tulajdonságok segítségével. Későbbi publikációiban a nemionos felületaktív anyagok esetén használható képletet vezetett be, melyekkel könnyedén ki lehetett számolni, kísérlet nélkül az egyes HLB-értékeket [3, 4].

Ugyanakkor a HLB rendszerre vonatkozóan még mindig számos kérdés nyitott, különösen az anyagok HLB-értékének kísérletes meghatározása. Emellett vitákra ad okot, hogy egyes emulziós rendszerekben nem található összefüggés a HLB-érték és az emulzió típusa, illetve stabilitása között [12].

A HLB-érték mint felületaktív anyagok jellemzője

A felületaktív anyagok kémiai szerkezetében (1. ábra) hidrophil (poláris) és lipofil (apoláris) csoportokat találunk, így a molekulán belüli hidrophil és lipofil csoportok aránya (*Hydrophile Lipophile Balance*) határozza meg a felületaktív anyag HLB-értékét [2].

Az Atlas Powder vállalatnál Griffinék laboratóriu-



1. ábra: Szorbitán monopalmitát szerkezeti felépítése

I. táblázat

Szorbitán és etilén-oxid származékok HLB-értékei [2, 5]

| Kémiai név | Védjegyzett név | HLB-érték (±1) |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|
| szorbitán-trioleát | Span 85 | 1,8 |
| dietilén-glikol monosztearát | Atlas G-2146 | 4,7 |
| szorbitán-monolaurát | Span 20 | 8,6 |
| polioxietilén-szorbitán-monosztearát | Tween 61 | 9,6 |
| polioxietilén-monolaurát | Atlas G-2127 | 12,8 |
| polioxietilén-szorbitán-monolaurát | Tween 20 | 16,7 |
| polioxietilén-lauriléter | Brij 35 | 16,9 |

II. táblázat

Felületaktív anyagok egyes csoportjai példákkal [5, 7]

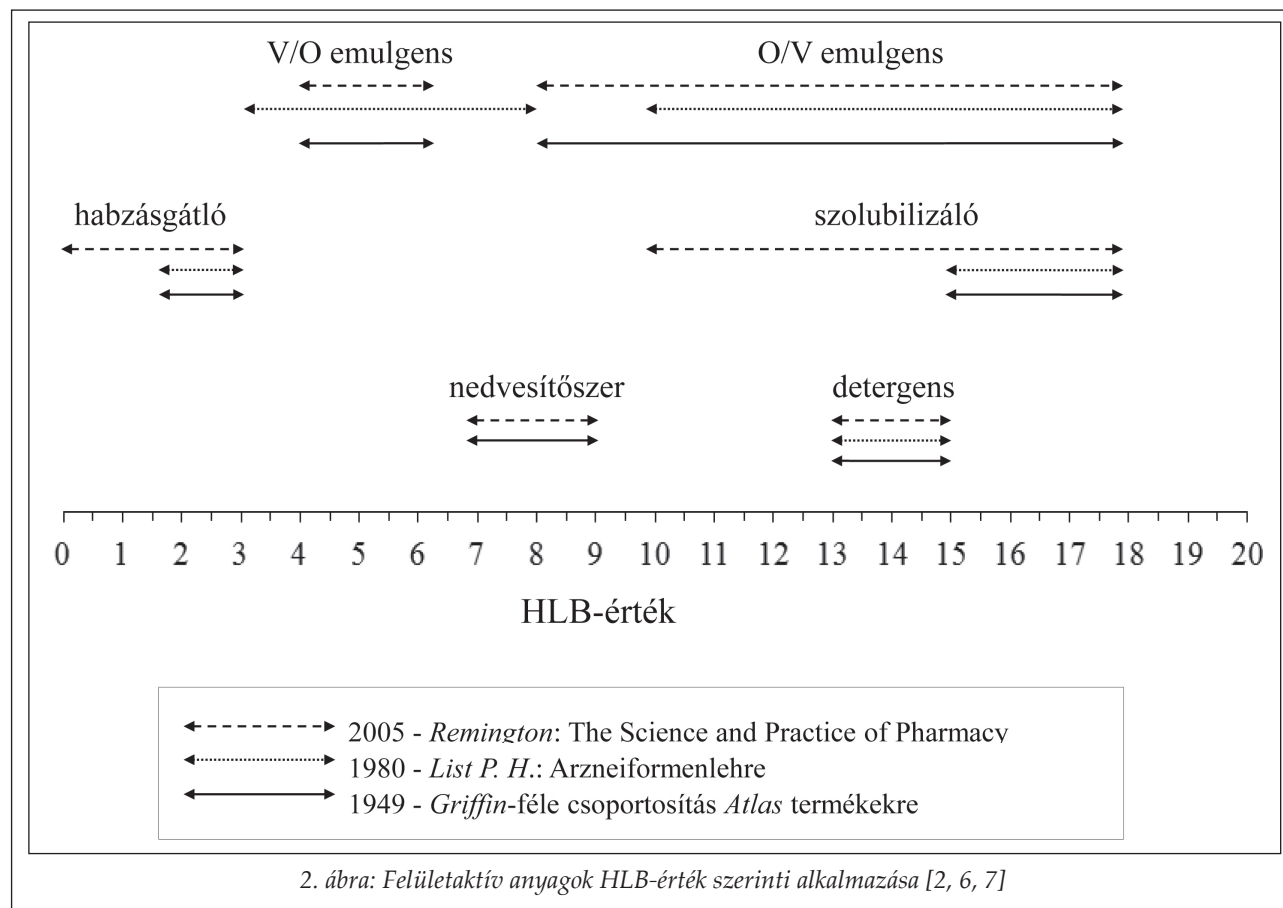
| Felületaktív anyag típusa | Alcsoport | Példa | HLB-érték |
|---------------------------|--|---|-----------|
| Anionos | szappanok | nátrium-oleát | 18 |
| | szulfátok | nátrium-laurilszulfát | 40 |
| | szulfonátok | alkil-aril-szulfonát | 11,7 |
| Kationos | kvaterner ammónium sók | cetilpiridinium-klorid | 26 |
| Nemionos | glicerín-észterek | glicerín-monosztearát | 3,8 |
| | polioxietilén-észterek | polioxietilén-sztearát | 11,6 |
| | polioxietilén-éterek | polioxietilén-oleiléter (Brij 96) | 12,4 |
| | szorbitán zsírsav észter | szorbitán-monopalmitát (Span 40) | 6,7 |
| | polioxietilén szorbitán zsírsav észter | polioxietilén-szorbitán-monopalmitát (Tween 40) | 15,6 |
| | etilén-oxid és propilén-oxid blokk kopolimerje | Poloxamer 188 (Pluronic F 68) | 29 |
| | lanolin alkoholok és etoxilált lanolin alkoholok | pentaeritrit-lanolin-monoglikol-éter (Emulgator GL 60) | 15 |
| Amfoter | | lecitin | 4-9 |

ma kapta azt a feladatot, hogy robbanóanyagok kutatása során cukoralkoholok különböző származékait állítsa elő. A csoport másik kémikusának, *Rudolph Maximilain Goepp* tanácsára szorbitán-észtereket és etilénoxid molekulákat reagáltattak egymással (I. táblázat). Megfigyelték, hogy az olajban oldódó észter tulajdonság ellenére vízben diszpergálható, vagy jól oldódó új vegyületekhez jutottak [3]. *Griffin* és munkatársai később ezeket az emulgenseket felhasználva számos emulziós rendszer stabilitását vizsgálták, összefüggéseket keresve. Bemutattak egy úgy nevezett „finomított próba és tévedés rendszert” (*refined trial-and-error system*), mely a HLB-érték vonatkozásában három egymást követő kísérletsorozatot írt le, a legoptimálisabb emulgens(ek) kiválasztása céljából. Felismerve a HLB-érték gyakorlati jelentőségét, megpróbálták más anyagokra is alkal-

mazni, bár törvényszerűséget nem sikerült megállapítaniuk.

Griffin az 1949-es publikációjában az emulziókészítésnél a megfelelő emulgens kiválasztásában segítő HLB-skála középpontjaként a 10-es értéket jelölte ki. Mivel a cikkben a legtöbb termék HLB-értéke jellemzően két pont között fordult elő, azt mondhatjuk, hogy a skála 0-20-ig terjed, eltekintve néhány szélsőséges értéktől. Lipofil végpontnak a tiszta olajsavat (HLB ≈ 1), míg hidrophil végpontnak a kálium-oleátot (HLB = 20) említhetjük példaként [2]. Később *Griffin* teszt emulgens sorozatot készített 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 és 16-os HLB-értékekkel, amelynek segítségével könnyen meg lehetett becsülni egy keverék hozzávetőleges HLB-értékét [3].

A 2. ábra néhány összefüggést mutat be a HLB-érték és az alkalmazások között. A felületaktív anyagok kémiai szerkezet alapján anionos, katio-



nos, nemionos és amfoter tulajdonságúak lehetnek (II. táblázat).

A szükséges HLB-érték

A felületaktív anyagok osztályozására bevezetett HLB-értékkel az olajok és viaszok is jellemezhetők. Az emulziós rendszer akkor a legstabilabb, amikor a rendszerben lévő felületaktív anyagok HLB-értéke megegyezik az adott olaj vagy viasz emulgeálásához szükséges HLB-értékkel [2]. Általánosan egy olajnak két szükséges HLB-értéke van, attól függően, hogy milyen emulziós rendszerben használjuk. Így tehát O/V típusú emulzió esetében létezik egy magasabb, míg V/O rendszerben egy alacsonyabb szükséges HLB-érték [8]. Két ismert HLB-értékű emulgenst megfelelő arányban elegyítve az eredő HLB-érték jellemző lesz a rendszerben lévő olajra.

HLB meghatározása számításokkal

A HLB-érték számítás révén meghatározható, illetve előre jelezhető az emulgensmolekula szerkezete alapján.

Griffin-féle HLB-érték számítás

Griffin a HLB-érték hosszú és bonyolult kísérletes meghatározását matematikai módszerrel próbálta helyettesíteni. A számítási módszerek azonban csak a nemionos felületaktív anyagok esetében alkalmazhatóak. Nem használhatók akkor, ha a nemionos anyag propilén-oxidot, butilén-oxidot, nitrogént, ként tartalmaz, valamint ha ionos tulajdonságú a felületaktív anyag.

1. Polihidroxialkohol zsírsavészter

$$\text{HLB} = 20 \left(1 - \frac{S}{A} \right) \quad (1)$$

ahol
S – az észter elszappanosítási száma,
A – a sav savszáma.

Sok esetben bizonytalan a zsírsav-észter szappanszámának megadása, így ebben az esetben a következő képlet került bevezetésre:

$$\text{HLB} = \frac{E + P}{5} \quad (2)$$

ahol

III. táblázat

Lehetőségek a HLB-érték meghatározására számítások révén

| Év | Irodalom | Módszer |
|-------|---|--|
| 1954 | Griffin [4] | emulgens kémiai szerkezete alapján |
| 1956 | Moore és Bell [5] | H/L szám |
| 1957 | Davies [3] | csoportszámos rendszer bevezetése |
| 1978 | Little [11] | δ (oldhatósági paraméter) vs. HLB-érték közötti összefüggés |
| 1989 | Graciaa és munkatársai [12] | az emulziós rendszer HLB értéke (HLB_s) mellett figyelembe veszi az emulgens megoszlását a határfelületen (HLB_i), illetve elkülönült oldódását a fázisokban |
| 1992 | Imperial Chemical Industries (ICI) [10] | additivitás |
| 2008- | Pasquali és munkatársai [3, 13, 14] | - Griffin-féle összefüggések képletes levezetése, - olajok oldhatósági paramétere és dielektromos állandó vs. HLB precíz kidolgozása, - további egyenletek polietilén-oxid-észterek HLB-értékének meghatározására a kiindulási anyagoktól (zsírsavak, polietilén-glikol) kezdve egészen a végtermékig (felületaktív anyag) |

E – az etilén-oxid tömegszázalékos mennyisége,
P – a polihidroxi alkohol tömegszázalékos mennyisége

2. Polietilén-oxid-alkil-éter és -észter származékok

Azok az emulgensek, melyek hidrofíli részük csak etilén-oxid egységeket tartalmaz, valamint a zsír-alkohol-etilén-oxid kondenzációs termékek esetében a következő egyszerűsített képlet használható:

$$HLB = \frac{E}{5} \quad (3)$$

ahol

E – az etilén-oxid tömegszázalékos mennyisége.

A HLB-érték különlegessége, hogy ha különböző értékű anyagokat összekeverünk, az eredő HLB-érték additív. Például, ha három rész HLB 8-as és egy rész HLB 16-os emulgenst összekeverünk, akkor a keverék eredő HLB-értékét megkapjuk, ha összeadjuk a 8 háromnegyedét és a 16 egynegyedét, vagyis $HLB = 10$ [2].

Egyéb HLB-érték számítások

Griffin nyomán többféle egyéb számítási módszer született, melyek közül néhány fontosabbat a III. táblázat összegez.

Moore és Bell a H/L számot vezette be, mellyel a polioxi-etilén tartalmú nemionos felületaktív anyagok jellemezhetőek. Az etilén-oxid egységek és a szénatomszám hányadosának százszorosa a H/L szám. Bár eltérő nagyságrendű a HLB-értékhez

képest, a magas H/L szám is azt mutatja, hogy a felületaktív anyag hidrofíli tulajdonságú [5].

Davies az egyes funkció csoportokhoz és a tenzidek molekuláris részeihez csoportszámokat rendelt, ahol a hidrofíli részek pozitív, míg a lipofíli részek negatív előjelet kaptak:

$$HLB = \sum(\text{hidrofíli csop. száma}) - n(\text{csop. szám} / \text{CH}_2\text{-csoport}) + 7$$

ahol

n – az emulgens CH_2 -csoportjainak száma.

A Griffin-féle számoláshoz hasonlóan ez a módszer is csak korlátozottan érvényes.

Davies összefüggést állapított meg a HLB és az emulziók koaleszcenciája között. A HLB-t additív és konstitutív tulajdonságként értelmezte és átdolgozta Griffin HLB-skáláját [3]. A két skála közötti alapvető különbségeket Schott mutatta be közleményében [9].

Egyszerűen használható az alábbi képlet [10]:

$$A = 100 \frac{x - HLB_B}{HLB_A - HLB_B} \quad (4)$$

$$B = 100 - A \quad (5)$$

ahol

A – a magasabb HLB-értékű anyag tömegaránya %-ban,
B – az alacsonyabb HLB-értékű anyag tömegaránya %-ban,

$HLB_{A,B}$ – a megfelelő HLB-értékek,

x – a kívánt HLB-érték.

IV. táblázat

Kísérleti módszerek és összefüggések a HLB-érték meghatározására

| Év | Irodalom | Módszer |
|------|--|---|
| 1949 | Griffin [2] | emulzió stabilitásvizsgálat |
| 1956 | Greenwald és munkatársai [15] | vizes titrálás |
| 1959 | Ross és munkatársai [16] | S (szétterülési együttható) vs. HLB |
| 1960 | Becher [17] | |
| 1961 | Robbers és Bhatia [18] | fáziselkülönítés centrifugálással |
| | Chun és Martin [19] | σ (felületi feszültség) vs. HLB |
| 1962 | Ohba [20] | HLB rendszer additivitása olajok szükséges HLB-értéke |
| | Huebner [21] | polaritási index vs. HLB |
| 1963 | Gorman és Hall [22] | log (dielektromos állandó) vs. HLB |
| 1964 | Becher és Birkmeier [23] | retenciós idő, gáz-folyadék kromatográfia |
| 1965 | Rácz [24, 34] | szükséges HLB meghatározás O/V emulzióban fázisinverziós eljárással (PIT) és kalorimetriás méréssel, Q (hidratációs hő) vs. HLB-érték |
| 1968 | Middleton [25] | színmigrációs titrálás |
| 1969 | Shinoda és Saito [45] | fázisinverziós hőmérséklet (PIT) rendszer |
| 1971 | Mickle és munkatársai [26] | retenciós idő, gáz-folyadék kromatográfia Becher nyomán kisebb módosításokkal |
| 1972 | Petrowski és Vanatta [27] | részletesebb gázkromatográfia |
| | Ben-Et és Tatarsky [28] | NMR |
| 1984 | Schott [29] | δ (oldhatósági paraméter) vs. HLB |
| 2002 | Orafidiya és Oladimeja [31] | részecskeméret és turbidimetria |
| | Myung-Geun és munkatársai [30] | zavarosodási arány mérése V/O emulzióban |
| 2006 | Janus P. F. Macedo és munkatársai [32] | „mikro-emultokrit” technika |
| 2010 | Schmidts T. és munkatársai [33] | V/O/V emulzióban: részecskeméret konduktometria krémesedés mértéke reológiai jellemzők |

HLB-érték meghatározása kísérletes módon

Az eredeti Griffin-féle kísérleti módszer hosszadalmas és bonyolult laboratóriumi körülményeket igénylő folyamat volt. Így szükségessé vált egy jóval gyorsabb és egyszerűbb módszer kidolgozása is. A legtöbb vizsgálat alapja az emulzió stabilitásának mérése, bár egyéb mérési elvekkel is próbálkoztak. A IV. táblázat az elmúlt 60 év során kutatott fontosabb kísérletes módszereket tekinti át.

Greenwald és munkatársai titrálós módszert dolgoztak ki, mellyel olajat vagy felületaktív anyagot tartalmazó dioxán-benzin oldatot vízzel titrálják az oldat zavarosodásáig. A kapott „víz szám” – a milliliterben kifejezett vízmennyiség a zavarosodáskor – egyenesen arányos az olaj vagy a felületaktív anyag HLB-értékével [15].

Robbers és Bhatia egy gyors (kevesebb, mint 1 órát igénylő) módszert használtak a HLB és a

szükséges HLB-érték meghatározására. Egy alacsonyabb és egy magasabb HLB-értékű emulgensből víz és olaj hozzáadásával két törzs-emulziót készítettek, majd ezekből különböző arányban összekeverve emulzió sorozatot állítottak elő. Ekkor a centrifugálást követően a legstabilabb emulzióban lévő emulgensek eredő HLB-értéke egyezik meg az olaj szükséges HLB-értékével [18].

Magyarországon mintegy négy évtizede kezdődtek kutatások olajok szükséges HLB-értékének tanulmányozására. Rácz a fázisinverziós módszerrel készült emulziókat Griffin és Behrens módszere szerint vizsgálta [24]. A módszer tulajdonképpen egyfajta stabilitásvizsgálat: meghatározott magasságú és átmérőjű üveghengerbe töltött emulziókon sötétkamrában homogén fénynyalábot bocsátanak át és az idő függvényében mérik az alsó elkülönülő rész magasságát milliméterben. A vizsgált olajok mindegyikére igaz, hogy egy bizonyos érték-

nél maximumot adnak. RácZ másik vizsgálatában a nemionos felületaktív anyagok oldása során fel szabaduló hidratációs hő mérte kaloriméterrel és a következő összefüggést állapította meg [34]:

$$HLB = 0,42 Q + 7,5 \quad (6)$$

ahol

Q – hidratációs hő (g-cal/g).

Orafidiya és Oladimeja emulziós rendszereket vizsgálva három esszenciális olaj HLB-értékét határozták meg részecskeméret és turbidimetriás vizsgálatok segítségével, miközben standardként paraffinolajat alkalmaztak [33].

Janus P. F. Macedo és munkatársai az ún. „mikroemultokrit” technikával határozták meg az emulziók kritikus HLB-értékét. Az eljárás tulajdonképpen a vérvizsgálatoknál is használatos mikrohematokrit módszerből származik. Előnye, hogy nemcsak gyors, de ugyan akkor kevés minta is elegendő hozzá [32].

A legtöbb HLB meghatározás az emulziók stabilitásának mérésén alapult. A turbiditást a HLB-érték függvényében ábrázolva minimum értéket kapunk, mely a legstabilabb emulziót mutatja [30].

HLB-érték meghatározása cseppméret-eloszlás alapján

Kísérleteket végeztünk az emulzió szükséges HLB-értéke és a cseppméret-eloszlás összefüggéseinek tanulmányozása céljából. 20% paraffint tartalmazó O/V emulziókat állítottunk elő Span 80 és Tween 80, valamint Span 80 és Gelucire 44/14 (G 44/14) emulgensek változó arányú mennyiségét alkalmazva, majd várakozási idő nélkül ellenőriztük az emulzió részecskeméret-eloszlását Malvern Mas-

tersizer 2000 típusú készülékkel. A kísérletes eredmények jó korrelációt mutatnak a szakirodalmi adatokkal [31], a részecskeméret-eloszlás minimumát a szükséges HLB-értéknél találtuk (3. ábra).

A HLB gyógyszer technológiai vonatkozásai

Emulziós rendszereket különböző területeken használnak, így a gyógyszer-, élelmiszer-, kozmetikai és vegyiparban.

A gyógyszer technológiában elsősorban a nemionos és az anionos emulgeátorokat használják, amelyeket a hazai szakirodalom korábban már bemutatott [35]. Az V. táblázatban korszerűbb segédanyagokat mutatunk be HLB-értékeikkel és alkalmazásukkal együtt [36, 37, 38].

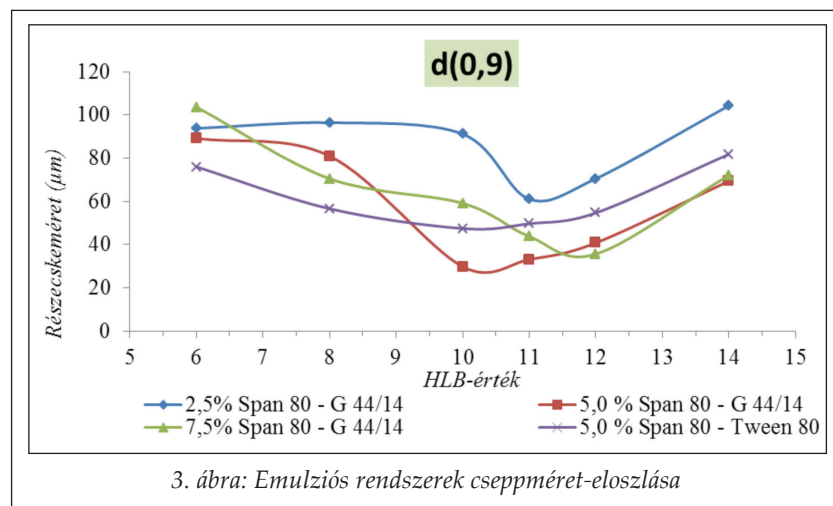
Mivel az emulziók termodinamikailag instabil rendszerek, fontos, hogy stabil és finom eloszlású emulziók készüljenek. Többek között a megfelelően választott HLB-értékkel is hozzájárulhatunk ehhez a stabilitáshoz.

Léteznek összetett emulziós – O/V/O és V/O/V – rendszerek is. Ezekben az esetekben különösen fontos a megfelelő emulgens kiválasztása, hiszen két termodinamikailag instabil határfelületet is stabilizálniuk kell. Egy alacsony HLB-értékű anyag a V/O rendszer kialakításához és egy magasabb HLB-értékű emulgens az O/V emulzióhoz szükséges. Nemcsak egyedül az emulgens HLB-értéke befolyásolja a stabilitást, hanem nagyobb részt az emulgensek kémiai tulajdonságai és az alkalmazott koncentráció is meghatározzák az emulzió jellemzőit [39].

Összetett emulziókat számos előnyös tulajdonságaiknak köszönhetően előszeretettel alkalmaznak dermális és kozmetológiai készítményeknél.

Nyíróerő és a fázisok arányának hatása a szükséges HLB-értékre

Az alkalmazott fázisok mennyiségének aránya és az emulziós technika jelentősebben befolyásolja a végső emulzió típusát, mint maga a felületaktív anyag. Az érdekes példaként szolgáló kerozin-víz emulziók esetében nagy nyíróerő vagy megegyező fázisarány mellett minden úgy alakul, ahogy a HLB-rendszerből következne. Azonban ettől eltérő fázisarány és különösen alacsony nyíróerőnek kitett emulziók esetében a várt ér-



tékektől eltérő eredmények születnek: összetett emulziók jelennek meg az egyszerű emulziók mellett. Nagy nyíróerőt használva, kis belső fázisú emulziót kapunk, és ugyan ez fordítva is igaz [40].

Az emulgens mennyiségének növelésével egy bizonyos pontig javul az emulgeálhatóság, de azon a ponton túl romlik ez a képesség [2].

V. táblázat

Gyógyszertechnológiában alkalmazott felületaktív anyagok fontosabb jellemzői

| Anyag | Védjegyzett név (®, TM) | HLB-érték | Megjelenés | Felhasználás |
|---------------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------------------|--|
| közepes láncú trigliceridek | Labrafac Lipophile WL 1349 | 1,0 | folyadék | olajos vivőanyag, szolubilizáló |
| szilárd zsír | Gelucire 33/01 | 1,0 | szilárd viasz | inert vivőanyag, védőmátrix |
| szilárd zsír | Gelucire 39/01 | 1,0 | pellet | inert vivőanyag, védőmátrix, nyújtott hatóanyag-leadás |
| szilárd zsír | Gelucire 43/01 | 1,0 | pellet | inert vivőanyag, védőmátrix, nyújtott hatóanyag-leadás |
| glikol-disztearát | Cithrol EGDS | 1,5 | szilárd | V/O emulgens |
| glicerín-dipalmitosztearát | Biogapress Vegetal BM 297 ATO | 2,0 | szilárd | lubrikáns, ízfedő |
| glikol-sztearát | Cithrol EGMS | 2,0 | szilárd | V/O emulgens |
| glicerín-dibehenát | Compritol 888 ATO | 2,0 | finom por v. pellet | lubrikáns, nyújtott hatóanyag-leadás, ízfedő, lipid mátrix |
| gliceril-dibehenát | Compritol E ATO | 2,0 | szilárd | lubrikáns |
| szacharóz-disztearát | Crodesta F-20 | 2,0 | por | V/O emulgens, bőrápoló emulziókhoz és rúzsokhoz |
| isosztearil isosztearát | Isostearyl Isostearate | 2,0 | folyadék | emolliens |
| propilén-glikol dikaprilokaprát | Labrafac PG | 2,0 | folyadék | olajos vivőanyag, szolubilizáló, önemulgeáló ágens |
| glicerín-palmitosztearát | Precirol ATO 5 | 2,0 | finom por | lubrikáns, nyújtott hatóanyag-leadás, ízfedő, lipid mátrix |
| szacharóz – disztearát | Crodesta F-10 | 3,0 | por | V/O emulgens, napvédő |
| glicerín-monosztearát (I. típus) | Geleol Mono- és Digliceridek | 3,0 | pellet | féliszilárd vivőanyag, nem ionos sűrítő, nyújtott hatóanyag-leadás, ízfedő |
| glicerín-monooleátok (40-es típus) | Pecol | 3,0 | viszkózus folyadék | olajos vivőanyag, szolubilizáló, önemulgeáló ágens |
| glicerín-oleát | Cithrol GMO | 3,3 | folyadék/ féliszilárd | V/O emulgens, koemulgens O/V rendszerekben |
| glicerín-sztearát | Cithrol GMS N/E | 3,4 | szilárd | V/O emulgens, koemulgens O/V rendszerekben |
| PEG-5 ricinusolaj | Etocas 5 | 3,9 | folyadék | V/O emulgens |
| lanolin-alkohol | Super Hartolan | 4,0 | kemény viasz | V/O emulgens, zsírosító, stabilizáló |
| koleszterol | Cholesterol USP/NF | 4,0 | kristályos por | V/O emulgens, emulzió stabilizáló |
| oleoil-makrogol-6 gliceridek | Labrafil M 1944 CS | 4,0 | folyadék | V/O emulgens, olajos vivőanyag, szolubilizáló, önemulgeáló ágens |
| lineoil-makrogol-6 gliceridek | Labrafil M 2125 CS | 4,0 | olajos folyadék 45 °C | V/O emulgens, olajos vivőanyag, szolubilizáló, önemulgeáló ágens |
| lauroil-makrogol-6 gliceridek | Labrafil M 2130 CS | 4,0 | szilárd viasz | V/O emulgens, olajos vivőanyag, szolubilizáló, önemulgeáló ágens |
| propilén-glikol monolaurát (I. típus) | Lauroglycol FCC | 4,0 | folyadék | olajos vivőanyag, szolubilizáló, V/O emulgens, önemulgeáló ágens |

Folytatás a következő oldalon

Folytatás az előző oldalról

| Anyag | Védjegyzett név (®, ™) | HLB-érték | Megjelenés | Felhasználás |
|---|------------------------|-----------|--------------------|--|
| glicerín-monolinoleát | Maisine 35-1 | 4,0 | viszkózus folyadék | olajos vivőanyag, szolubilizáló, önemulgeáló ágens |
| propilén-glikol monopalmitosztearát | Monosteol | 4,0 | folyadék v. pellet | sűrítő, emulzió stabilizáló |
| gliceril-sztearát SE | Cithrol GMS S/E | 4,4 | szilárd | önemulgeáló, O/V emulzió stabilizáló és sűrítő |
| PEG-2 sztearát | Cithrol DEGMS | 4,5 | szilárd | opalszecens ágens, sűrítő |
| triglicerol-diizosztearát | Plurol Diisostearique | 4,5 | olajos folyadék | V/O emulgens, kiváló diszperziókhoz és apoláris olajokhoz |
| steareth-2 | Volpo S2 | 4,9 | szilárd viasz | O/V emulgens, koemulgens, sűrítő |
| propilén-glikol monokaprilát (I. típus) | Capryol PGMC | 5,0 | folyadék | V/O emulgens, olajos vivőanyag, szolubilizáló |
| PEG-4 dioleát | Cithrol 2DO | 5,0 | folyadék | O/V emulgens |
| behenoil-polioxil-8 gliceridek | Compritol HD5 ATO | 5,0 | finom por | lubrikáns |
| PEG-7 hidrogénezett ricinusolaj | Croduret 7 Special | 5,0 | viszkózus folyadék | V/O emulgens, hidegen emulgeáló |
| propilén-glikol monolaurát (II. típus) | Lauroglycol 90 | 5,0 | folyadék | V/O emulgens, olajos vivőanyag, szolubilizáló, önemulgeáló ágens |
| oleth-2 | Volpo N2 | 5,0 | folyadék | mikroemulziók elsődleges emulgense vagy koemulgense, szolubilizáló, diszpergáló, nedvesítő, gélesítő |
| propilén-glikol monokaprilát (II. típus) | Capryol 90 | 6,0 | folyadék | V/O emulgens, olajos vivőanyag, szolubilizáló |
| poligliceril-3 dioleát | Plurol Oleique CC 497 | 6,0 | viszkózus folyadék | V/O emulgens, szolubilizáló, önemulgeáló ágens |
| szacharóz-disztearát | Crodesta F-50 | 6,5 | por | O/V emulgens |
| oleth-3 | Volpo N3 | 6,6 | folyadék | mikroemulziók elsődleges emulgense vagy koemulgense, szolubilizáló, diszpergáló, nedvesítő, gélesítő |
| C12-13 pareth-3 | Volpo L3 Special | 8,0 | folyadék | szolubilizáló, nedvesítő |
| PEG-8 dioleát | Cithrol 4DO | 8,3 | folyadék | O/V emulgens |
| PEG-15 ricinusolaj | Etocas 15 | 8,3 | folyadék | O/V emulgens, diszpergáló, szolubilizáló |
| oleth-5 | Volpo N5 | 9,0 | folyadék | mikroemulziók elsődleges emulgense vagy koemulgense, szolubilizáló, diszpergáló, nedvesítő, gélesítő |
| poligliceril-3 poliricinoleát | Crester PR | 9,0 | viszkózus folyadék | V/O emulgens, koemulgens O/V rendszerben |
| C12-13 pareth-4 | Volpo L4 | 9,5 | folyadék | szolubilizáló, nedvesítő |
| PEG-6 sztearát (és) etilén-glikol palmitosztearát (és) PEG-32 sztearát keveréke | Tefose 63 | 9-10 | szilárd viasz | O/V emulgens |
| cocoil szarkozin | Crodasinic C | 10,0 | folyadék | anionos felületaktív anyag, nedvesítő |
| cetil-alkohol (és) ceteth-20 (és) szteareth-20 | Emulcire 61 WL 2659 | 10,0 | pellet | O/V emulgens |

Folytatás a következő oldalon

Folytatás az előző oldalról

| Anyag | Védjegyzett név (®, TM) | HLB-érték | Megjelenés | Felhasználás |
|---|-------------------------|-----------|--------------------|---|
| glicerín-monosztearát (és) PEG-75 palmitosztearát | Gelot 64 | 10,0 | pellet | O/V emulgens alkoholos extraktumokban is, hőstabil, széles pH-tartomány |
| polietilénoxid-5 izooktilfeniléter | Igepal CA-520 | 10,0 | folyadék | nemionos felületaktív anyag |
| tricetareth-4 foszfát (és) etilén glikol palmitosztearát (és) dietilén glikol palmitosztearát | Sedfos 75 | 10,0 | pellet | O/V emulgens |
| PEG-6 sztearát (és) PEG-32 sztearát keveréke | Tefose 1500 | 10,0 | szilárd viasz | O/V emulgens |
| cetareth-6 | Volpo CS6 | 10,0 | szilárd viasz | O/V emulgens, koemulgens, sűrítő |
| ceteth-5 (és) cetearát-7 | Cromul EM0685 | 10,1 | szilárd viasz | O/V emulgens, opaleszcens ágens, aeroszolban is |
| PEG-8 dilaurát | Cithrol 4DL | 10,2 | folyadék / szilárd | O/V emulgens, elektrolitok mellett |
| PEG-7 glicerín kókuszolaj | Glycerox HE | 10,6 | folyadék | O/V emulgens, szolubilizáló, zsírosító, emolliens |
| PEG-8 sztearát | Crodet S8 | 10,8 | lágyszilárd | O/V emulgens, szolubilizáló, nedvesítő, diszpergáló |
| gliceril-sztearát (és) PEG-100 sztearát | Cithrol GMS A/S | 10,9 | szilárd viasz | O/V emulgens alacsony pH rendszerekben valamint kationos felületaktív anyagok és elektrolitok mellett |
| PEG-8 sztearát | Cithrol 4MS | 11,0 | féliszilárd | O/V emulgens, elektrolitok mellett |
| PEG-8 glicerín-monolaurát | Glycerox L8 | 11,0 | folyadék | O/V emulgens, szolubilizáló, zsírosító, emolliens |
| alkohol-etoxilát | Merpol SE | 11,0 | folyadék | alacsony habzású nedvesítő |
| PEG-25 ricinusolaj | Etocas 29 | 11,7 | folyadék | O/V emulgens, diszpergáló, szolubilizáló |
| szacharóz - sztearát (és) szacharóz – disztearát | Crodesta F-110 | 12,0 | por | enyhe O/V emulgens |
| oleth-10 | Volpo N10 | 12,4 | folyadék-paszta | mikroemulziók elsődleges emulgense vagy koemulgense, szolubilizáló, diszpergáló, nedvesítő, gélesítő |
| PEG-35 ricinusolaj | Etocas 35 | 12,7 | folyadék | O/V emulgens, diszpergáló szolubilizáló |
| PEG-40 hidrogénezett ricinusolaj | Croduret 40 | 13,0 | féliszilárd | O/V emulgens, zsírosító, nedvesítő |
| PEG-40 ricinusolaj | Etocas 40 | 13,0 | folyadék | O/V emulgens, diszpergáló, szolubilizáló |
| sztearoil-makrogol-32 gliceridek | Gelucire 50/13 | 13,0 | pellet | szolubilizáló, önmulgeáló ágens, nyújtott hatóanyag-leadás |
| polietilénoxid-9 nonilfeniléter | Igepal CO-630 | 13,0 | folyadék | nemionos felületaktív anyag |
| alkohol-etoxilát | Merpol SH | 13,0 | folyadék | nemionos detergens, nedvesítő |
| PEG-8 laurát | Cithrol 4ML | 13,1 | folyadék / szilárd | O/V emulgens elektrolitok mellett |
| lauroil-szarkozin | Crodasinic L. | 13,1 | szilárd viasz | anionos felületaktív, habzó ágens, nedvesítő |

Folytatás a következő oldalon

Folytatás az előző oldalról

| Anyag | Védjegyzett név (®, ™) | HLB-érték | Megjelenés | Felhasználás |
|---|------------------------|-----------|---------------|---|
| PEG-6 caprylic/capric gliceridek | Glycerox 767 | 13,2 | folyadék | O/V emulgens, szolubilizáló, zsírosító, emolliens |
| cetareth-12 | Volpo CS12 | 13,4 | szilárd viasz | O/V emulgens, koemulgens, sűrítő |
| PEG-12 sztearát | Cithrol 6MS | 14,0 | paszta | O/V emulgens elektrolitok mellett |
| lauroil-makrogol-32 gliceridek | Gelucire 44/14 | 14,0 | szilárd viasz | szolubilizáló, lipid mátrix, önemulgeáló ágens, nyújtott hatóanyag-leadás |
| PEG-15 glicerín-monolaurát | Glycerox L15 | 14,0 | folyadék | O/V emulgens, szolubilizáló, zsírosító, emolliens |
| kaprilokaproil-makrogol-8 gliceridek | Labrasol | 14,0 | folyadék | O/V emulgens, szolubilizáló, önemulgeáló ágens |
| PEG-60 mandula gliceridek (és) PEG-6 caprylic/capric gliceridek | Crodasol AC | 14,1 | folyadék | szolubilizáló, zsírosító, irritációt csökkentő |
| PEG-40/45 hidrogénezett ricinusolaj | Croduret 50 Special | 14,1 | paszta | O/V emulgens, szolubilizáló, zsírosító, nedvesítő. |
| szukróz- sztearát | Crodesta F-160 | 14,5 | por | O/V emulgens, irritációt csökkentő, nedvesítő, sűrítő |
| PEG-60 hidrogénezett ricinusolaj | Crodudet 60 | 14,7 | szilárd viasz | O/V emulgens. szolubilizáló, zsírosító, nedvesítő. |
| víz (és) szukróz- coconut (és) alkohol | Crodesta SL-40 | 15,0 | folyadék | emolliens |
| PEG-60 mandulaolaj gliceridek | Crovol A70 | 15,0 | paszta | emulzió stabilizáló, nedvesítő, diszpergáló, zsírosító, emolliens, szolubilizáló, irritáció csökkentő |
| PEG-42 babassu gliceridek | Crovol BA70G | 15,0 | folyadék | emulzió stabilizáló, nedvesítő, diszpergáló, zsírosító, emolliens, szolubilizáló |
| víz (és) PEG-60 ligetszépeolaj gliceridek | Crovol EP70/75 | 15,0 | folyadék | emulzió stabilizáló, nedvesítő, diszpergáló, zsírosító, emolliens, szolubilizáló |
| PEG-60 kukoricaolaj gliceridek | Crovol M70 | 15,0 | lágypaszta | emulzió stabilizáló, nedvesítő, diszpergáló, zsírosító, emolliens, szolubilizáló |
| PEG-60 maracuja gliceridek | Crovol Maracuja | 15,0 | folyadék | irritáció csökkentő, zsírosító, szolubilizáló |
| PEG-45 Kernel pálmaolaj gliceridek | Crovol PK70 | 15,0 | lágypaszta | emulzió stabilizáló, nedvesítő, diszpergáló, zsírosító, emolliens, szolubilizáló |
| víz (és) PEG-75 sheavaj gliceridek | Crovol SB75/50 | 15,0 | folyadék | emulzió stabilizáló, nedvesítő, diszpergáló, zsírosító, emolliens, szolubilizáló |
| alkohol-etoxilát | Merpol HCS | 15,0 | folyadék | nem ionos detergens, nedvesítő |
| steareth-20 | Volpo S20 | 15,3 | szilárd viasz | O/V emulgens, koemulgens, sűrítő |
| steareth-21 | Cromul EM1207 | 15,5 | szilárd viasz | O/V emulgens |
| oleth-20 | Volpo N20 | 15,5 | soft solid | mikroemulziók elsődleges emulgense vagy koemulgense, szolubilizáló, diszpergáló, nedvesítő, gélesítő |
| cetareth-20 | Volpo CS20 | 15,7 | szilárd viasz | O/V emulgens, koemulgens, sűrítő |

Folytatás a következő oldalon

Folytatás az előző oldalról

| Anyag | Védjegyzett név (®, TM) | HLB-érték | Megjelenés | Felhasználás |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------|---------------|--|
| PEG-20 sztearát | Cithrol 10MS | 16,0 | szilárd | O/V emulgens elektrolitok mellett |
| PEG-75 lanolin | Solan E | 16,2 | szilárd viasz | emolliens, O/V emulgens, szolubilizáló, nevesítő |
| cetareth-25 | Volpo CS25 | 16,2 | szilárd viasz | O/V emulgens, koemulgens, sűrítő |
| PEG-40 sztearát | Crodet S40 | 16,7 | szilárd viasz | O/V emulgens, szolubilizáló, nedvesítő, diszpergáló |
| C12-13 pareth-23 | Volpo L23 | 16,7 | szilárd viasz | szolubilizáló, nedvesítő |
| PEG-90 barackmagolaj gliceridek | Crovol AK90 | 17,0 | szilárd viasz | emulzió stabilizáló, nedvesítő, diszpergáló, zsírosító, emolliens, szolubilizáló |
| PEG-100 sztearát | Crodet S100 | 18,8 | szilárd | O/V emulgens, szolubilizáló, nedvesítő, diszpergáló |
| polietilénoxid-150 dinonilfeniléter | Igepal DM-970 | 19,0 | szilárd | nem ionos felületaktív anyag |

HLB hatása a gyógyszerformák fizikai kémiai tulajdonságaira

Hatóanyagleadás és HLB

A HLB-értéknek jelentős befolyásoló hatása van a hatóanyagleadásra [41, 42]. A felületaktív anyagok HLB-értékének penetrációra gyakorolt hatását vizsgálták bupirion-hidroklorid mikroemulziók esetében. Különböző HLB-értékű mikroemulziókat készítettek és az emulziók tulajdonságait hasonlították a HLB-értékekhez. Azt tapasztalták, hogy a cseppméret csökken a HLB-érték növekedésével, míg a viszkozitás növekedett a HLB-érték emelésével. Az optimális HLB-érték, amely leginkább hozzájárul a hatóanyag penetrációjához, ezek után könnyen kiválasztható [42].

Transzdermális terápiás rendszerek hatóanyagleadása szacharóz-észterekkel növelhető. Ez a hatás a HLB-értéktől függ, ugyanis magasabb HLB-érték elősegíti a hatóanyagleadást [43].

Szolubilizálás

Általánosságban igaz, hogy az alacsony HLB-értékhez tartozó emulgensek inkább olajban oldódnak (V/O emulgensek), míg a magasabb értékűek vízzoldékonyak (O/V emulgensek). Törvényszerűséget nem állapíthatunk meg, hiszen azonos értékhez különböző oldékonyság is párosulhat [2]

Kritikus micellaképződési koncentráció

Számos összefüggés létezik a kritikus micellaképződési koncentráció (CMC – critical micelle concent-

ration) és a HLB-érték összehasonlítására. A legtöbb megállapítás a CMC logaritmusára és a HLB-érték közötti lineáris kapcsolatra épül.

$$\lg \text{CMC} = 16,33 + 0,718 \text{ HLB} \quad (7)$$

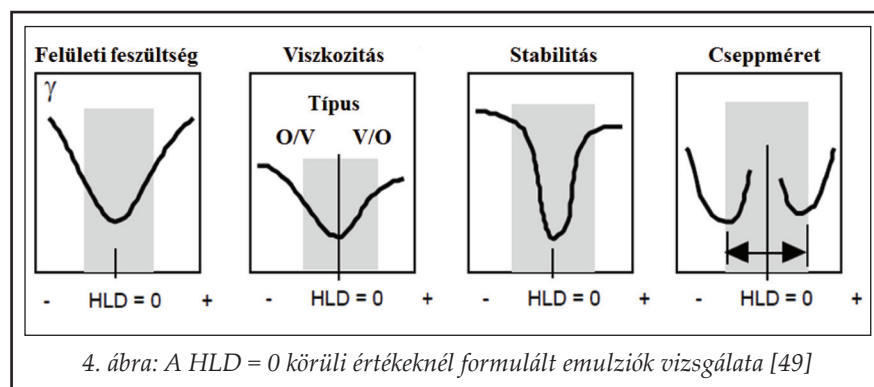
Becher szerint azonban ez nem igaz minden esetben, főleg a magasabb HLB-értékekre nem érvényes.

Schulz és Moya azt vizsgálták [44], hogy milyen hatása van az emulgensek HLB-értéke a koleszterin vízzoldhatóságára. Különböző szerkezetű felületaktív anyagok keverékével mért eredményeik azt igazolták, hogy a kapcsolat a kritikus micella koncentráció logaritmusára és a HLB-érték között nem lineáris.

A fázis inverziós hőmérséklet (PIT)

A fázis inverziós hőmérsékletnél (PIT – phase inversion temperature) az emulgens hidofil és lipofil jellege kiegyenlítődik. A polietilén-oxid típusú nemionos felületaktív anyagok oldhatósága a hőmérséklet függvényében változik. Alacsony hőmérsékleten O/V emulzió, míg magasabb hőmérsékleten V/O emulzió keletkezik. A folyamat során, tehát melegítés hatására, O/V emulzióból megfelelő hőmérsékleten V/O emulzió lesz. Az inverzió oka, hogy a két fázis közötti határfelületi feszültség minimumot ér el. Lényegében ez az elvi alapja a Shinoda és Saito által bevezetett emulziókészítésnek, a fázis inverziós módszernek. Minél magasabb a fázis inverziós hőmérséklet, annál stabilabb emulziót kapunk [45].

Homogén, nemionos felületaktív anyagok ese-



tében a HLB hőmérséklet a fázisok arányai és az emulgens koncentrációja szerinti széles tartományon keresztül állandó. A nemionos felületaktív anyag keverékeknél azonban a HLB hőmérséklet már nem állandó, hanem függ a víz és olaj arányától és a felületaktív anyag koncentrációjától. Megközelítőleg lineáris kapcsolat van a HLB hőmérséklet és a Griffin által meghatározott HLB-értékek között [46].

Diszperz rendszerek stabilitása

A diszperz rendszerek termodinamikailag instabilak, így törekedni kell az állandóságra. A megfelelően kialakított cseppméret nagyban hozzájárul a rendszer stabilitásához. A cseppméretet azonban számos további tényező befolyásolhatja. Többek között az alkalmazott emulgens HLB-értéke, annak koncentrációja és oldódása, a készítés körülményei, valamint a két fázis aránya és tulajdonságai. Az emulzió stabilitásán kívül a cseppmérettől függ a viszkozitás, a reológiai tulajdonságok és a biológiailag aktív hatóanyag felszabadulása is [47].

O/V emulziós rendszerek esetében bizonyított, hogy ha az olajfázisban oldjuk fel az emulgenst, akkor stabilabb végterméket kapunk, mint ha először a vizes fázishoz adtuk volna. Azonban, még ebben az esetben sem lesz mindenféleképpen stabil és homogén az emulzió csak akkor, ha a folyamat során kialakul a folyadékkristályos-gélállapot. Ha vizet adunk ehhez a folyadékkristályos fázishoz, fehér gél fázist kapunk. Ez tulajdonképpen az olajhoz adott víz esetén harmadik fázisként, lamelláris fázisként jelentkezik. A lamelláris fázis védőburokként veszi körül az emulziós cseppeket, így megakadályozza azok koaleszcenciáját. Tulajdonképpen a rendszer HLB-értéke ekkor tekinthető optimálisnak, és ez az érték hasonló az emulzió inverziós pontjához [48].

A HLD-elmélet

A HLD-elmélet megalkotása Salager és munkatársai nevéhez fűződik, a kifejezés a *Hydrophilic Lipophilic Deviation* kifejezésből származik. A Hidrofil-Lipofil Deviació értéke egy dimenzió nélküli szám, mely azt mutatja meg, hogy a felületaktív anyagnak melyik fázishoz nagyobb az affinitása. Ez a

HLD = 0 értéknél megegyezik. Termodinamikai szempontból nézve meghatározza a felületaktív anyag olajos fázisból vizes fázisba történő átvitelekor a szabadenergia változást. Ellentétben a Griffin-féle HLB-értékkel, mely csak a szerkezeti tulajdonságoktól függ, a HLD további fizikai kémiai tulajdonságokat is figyelembe vesz, így a viszkozitást, az emulzió típusát, a stabilitást és részecskeméretet is, melyet Salager ábrája szemléltet (4. ábra) [49].

A HLD-érték hasznos eszköz a formulálási faktorok relatív hatásának mennyiségi összehasonlításához, az anyagok (pl.: olajok, felület aktív anyagok, alkoholok) rendszerezéséhez, valamint meghatározott tulajdonságú emulziók és mikroemulziók formulálásához [48].

Következtetések

A felületaktív anyagok osztályozására bevezetett HLB-érték illetve a szükséges HLB-érték a gyógyszer technológiában alkalmazott segédanyagok és emulziós rendszerek fontos jellemzője. Ugyanakkor a HLB rendszerre vonatkozóan még mindig számos kérdés nem tisztázott, és a HLB-érték kísérletes meghatározására jelenleg is csak közvetett módszerek állnak rendelkezésre. A legújabb kutatási eredmények számos összefüggésre mutatnak rá a gyógyszerformák hatóanyagleadást is befolyásoló fizikai kémiai jellemzői és a HLB-érték között.

IRODALOM

1. Surface Active Agents, Industrial Chemicals Dept., Atlas Powder Co. p. 1-70. (1948).
2. Griffin, W. C.: J. Soc. Cosm. Chem. 1, 311-326 (1949).
3. Pasquali, R. C., Sacco, N., Bregni, C.: Lat. Am. J. Pharm. 28, 313-317 (2009).
4. Griffin, W. C.: J. Soc. Cosm. Chem. 5, 249-255 (1954).
5. Becher, P.: Emulsions: Theory and Practice, New York, USA, 1961. p. 189-199.
6. List, P. H.: Arzneiformenlehre. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1980. p. 158.

7. Philip P. Gerbino: Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005. p. 331-334.
8. Lin, T. J.: J. Soc. Cosm. Chem., 21, 365-375 (1970).
9. Schott, H.: J. Pharm. Sci. comments, 79, 87-88 (1990).
10. ICI, The HLB System: A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection, Wilmington, Delaware, 1992. p. 1-21.
11. Little, R. C.: J. Coll. and Interf. Sci. 65, 587-588 (1978).
12. Graciaa, A., Lachaise, J., Marion, G., Schechter, R. S.: Langmuir 5, 1315-1318 (1989).
13. Pasquali, R. C., Bregni, C., Taurozzi, M. P.: J. Disp. Sci. and Techn. 30, 328-331 (2009).
14. Pasquali, R. C., Sacco, N., Bregni, C.: J. Disp. Sci. Techn. 31, 479-481 (2010).
15. Greenual, H. L., Brown, G. L., Fineman, M. N.: Analytical Chemistry, 28, 1693-1697 (1956).
16. Ross, S., Chen, E. S., Becher, P., Ranauto, H. J.: J. Phys. Chem. 63, 1681-1683 (1959).
17. Becher, P.: J. Soc. Cosm Chem. 11, 325-332 (1960).
18. Robbers, J. E., Bhatia, V. N.: J. Pharm. Sci. 50, 708-709 (1961).
19. Chun, A. H. C., Martin, A. N.: J. Pharm. Sci. 50, 732-736 (1961).
20. Ohba, N.: Bull. Chem. Soc. Japan 35, 1021-5 (1962).
21. Huebner, V. R.: Analytical Chemistry 34, 488-491 (1962).
22. Gorman, W. G., Hall, G. D.: J. Pharm. Sci. 52, 442-446 (1963).
23. Becher, P., Birkmeier, R. L.: J. Am. Oil Chem. Soc. 41, 169-172 (1964).
24. Rácz, I., Kohári, Zs.: Gyógyszerészet 9, 293-295 (1965).
25. Middleton, J. J., B. A., M. B. A.: J. Soc. Cosm. Chem. 19, 129-136 (1968).
26. Mickle, J. B., Smith, W., Tietz, J. M., Titus, T. C., Johnston M.: J. Food Sci. 36, 423-425 (1971).
27. Petrowski, G. E., Vanatta, J. R.: AOCS meeting, Ottawa, (1972).
28. Ben-El, G., Tatarsky, D.: J. Am. Oil Chem. Soc. 49, 499-500 (1972).
29. Schott, H.: J. Pharm. Sci. 73, 790-792 (1984).
30. Myung-Geun, Song, Sung-Ho, Cho, Jong-Yun, Kim, Jong-Duk, Kim: Korean J. Chem. Eng. 19, 425-430 (2002).
31. Orafiđiya, L. O., Oladimeja, F. A.: Int. J. Pharm. 237, 241-249 (2002).
32. Janus, P. F. Macedo et al.: AAPS Pharm. Sci. Technol. 7, E1-E7 (2006).
33. Schmidts, T., Dobler, D., Guldán, A.-C., Paulus, N., Runkel, F.: Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects, 372, 48-54 (2010).
34. Racz, I., Orban, E.: J. Coll. Sci. 20, 99-103 (1965).
35. Hajdú, M., Vajdáné, B. V.: Gyógyszerészet 44, 663-668 (2000).
36. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th. Edition, Pharmaceutical Press, London, 2009.
37. Speciality ingredients for personal care, Croda Chemicals Europe Ltd., 2005.
38. Gattefossé brochure, 2008.
39. Schmidts, T., Dobler, D., Nissing, C., Runkel, F.: J. Coll. and Interf. Sci. 338, 184-192 (2009).
40. Kloet, J. V., Schramm, L. L.: J. Surf. and Det. 5, 19-24 (2002).
41. Shah, M. H., Paradkar, A.: Eur. J. Pharm. and Biopharm. 67, 166-174 (2007).
42. Yi-Hung Tsai, Jung Tzu Chang, Jui-Sheng Chang, Chi-Te Huang, Yaw-Bin Huang, Pao-Chu Wu: J. Pharm. Sci. 100, 2358-2365 (2011).
43. Csóka, G., Marton, S., Zelko, R., Otomo, N., Antal, I.: Eur. J. Pharm. and Biopharm. 65, 233-237 (2007).
44. Schulz, P. C., Moya, S.: Colloid Polym. Sci. 276, 87-91 (1998).
45. Shinoda, K., Saito, H.: J. Coll. and Interf. Sci. 30, 258-263 (1969).
46. Kunieda, H., Yamagata, M.: Coll. Polym. Sci. 271, 997-1004 (1993).
47. Erős, I., Moró, Zs., Kövér, T.: Felületaktív anyagok diszperz és koherens rendszerekben. Kozmetikai szimpózium, (2010).
48. Hiromichi, Sagitani: JAACS, 58, 738-743 (1981).
49. Nardello, V., Chailloux, N., Poprawski, J., Salager J. L., Aubry J. M.: Polym. Int. 52, 602-609 (2003).

Érkezett: 2011. december 15.

Bukkális hatóanyag-leadó rendszerek formulálásának és *ex vivo* vizsgálatának lehetőségei

SZABÓ BARNABÁS¹, HETÉNYI GERGELY¹, MAJOROS KLAUDIA¹, MISZORI VERONIKA¹,
KÁLLAI NIKOLETT², ZELKÓ ROMÁNA^{1*}

¹Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet
Budapest, Hőgyes E. u. 7-9. 1092

²Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet Budapest, Hőgyes E. u. 7. 1092

*Levelező szerző. e-mail: zelrom@gytk.sote.hu

Summary

Szabó, B., Hetényi, G.: Majoros, K., Miszori, V., Kállai, N., Zelkó, R.: *Formulation aspects and ex-vivo examination of buccal drug delivery systems*

Application of buccal dosage forms has several advantages. Buccal route can be used for systemic delivery because the mucosa has a rich blood supply and it is relatively permeable. This route of drug delivery is of special advantages, including the bypass of first pass effect and the avoidance of presystemic elimination within the GIT. Buccal delivery systems enable the systemic delivery of peptides and proteins. In our previous study the physiological background of this application and the excipients of the possible formulations were reviewed. In the present work the formulation and ex vivo examination aspects of buccal drug delivery systems are summarized.

Keywords: buccal drug delivery system, formulation aspects, ex-vivo examination.

Összefoglalás

A bukkális gyógyszerformák alkalmazása számos előnnyel jár. Mivel a nyálkahártya erekek gazdagon átszőtt és permeábilis, a gyógyszerforma alkalmas szisztémás kezelésre is. Ez igen kedvező, mert az innen felszívódott hatóanyag kikerüli a májat, valamint az emésztőrendszer bontó enzimeit sem hatnak rá. Így akár alkalmas lehet peptidok, fehérjék szervezetbe való juttatására is. Korábbi közleményünkben összefoglaltuk a gyógyszerforma alkalmazásának élettani hátterét, ismertettük a technológiai megvalósítások lehetséges segédanyagait. Jelen tanulmányunkban a bukkális mukoadhezív gyógyszerformák gyógyszerformulálási szempontjait, valamint *ex-vivo* vizsgálatának lehetőségeit foglaljuk össze.

Kulcsszavak: bukkális hatóanyag-leadó rendszerek, formulálási szempontok, *ex-vivo* vizsgálat.

1. Bevezetés

A bukkális gyógyszerformák terápiás alkalmazhatósága rendkívül szerteágazó. Fogászatban elterjedt az alkalmazásuk, nyújtott hatású fájdalomcsillapítók (ibuprofén), érzéstelenítők (lidokain) bejuttatására használják, mely hatóanyagok a száynyálkahártyán keresztüli felszívódással célzott hatást biztosítanak, továbbá nem terhelik a szervezet metabolikus útvonalait. Ennek megfelelően jóval kisebb dózis elegendő a hatás kiváltásához.

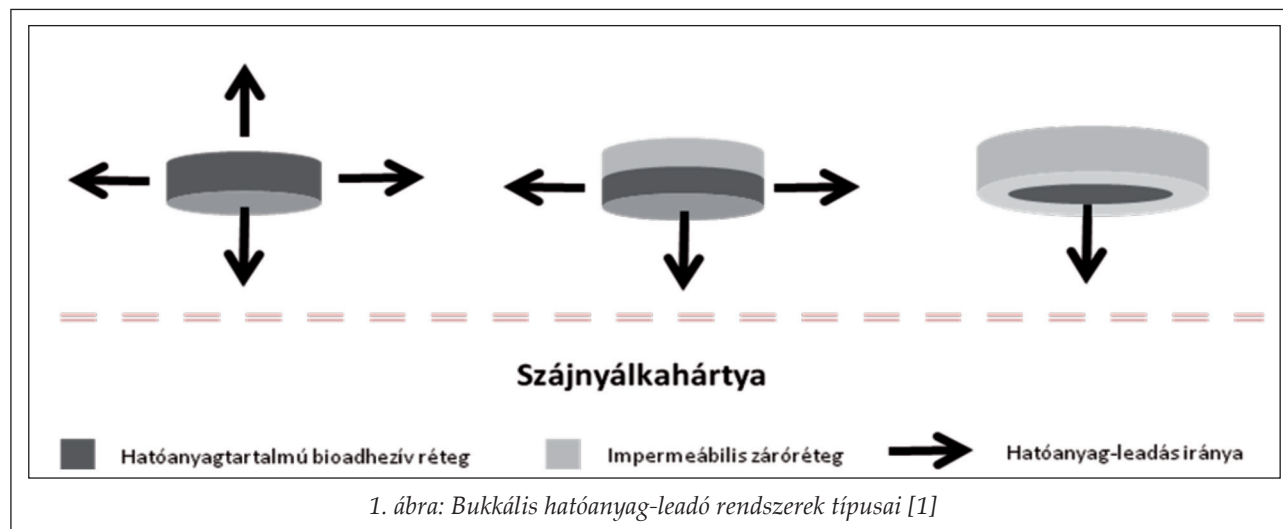
Ugyanezen előnyei miatt alkalmazhatók eredményesen asztmás betegek esetén, például szalbutamol hatóanyaggal, a bukkális felszívódású formuláció akut rohamok esetén hatásosnak bizonyult.

Fehérje alapú hatóanyagok felszívódása is megkönnyíthető speciálisan kialakított hordozóanyag-összetételek esetén. Női és férfi nemi hormonok

adagolásánál biztosítható a hatóanyagok lassú felszívódása és a vérben az egyenletes hatóanyag-eloszlás is. A vizsgálatok kimutatták, hogy egyfajta puffer-hatás észlelhető, hiszen a hormon szintje a vérben mindig a normál fiziológiás tartományon belül maradt. A vékonyfilm megfelelő hordozónak bizonyult kalcitonin száynyálkahártyán történő felszívódásához Paget-kórban.

1.1 Formulálási szempontok

A bukkális hatóanyag-hordozó rendszerek optimális terápiás hatásának kifejtésének sarkalatos szempontja, hogy a hatóanyag és a száynyálkahártya közötti érintkezési felületet és a tartózkodási időt megnöveljük. Bukkális hatóanyag-leadó rendszerek ideális mérete 1-3 cm² és a napi dózis 25 mg vagy annál kevesebb. A hatóanyag-felszabadulás maximális időtartama 4-6 óra.



1.2 Bukkális mukoadhezív hatóanyag-leadó rendszerek típusai

A bukkális mukoadhezív gyógyszerformák geometriájuk alapján három típusba sorolhatók (1. ábra):

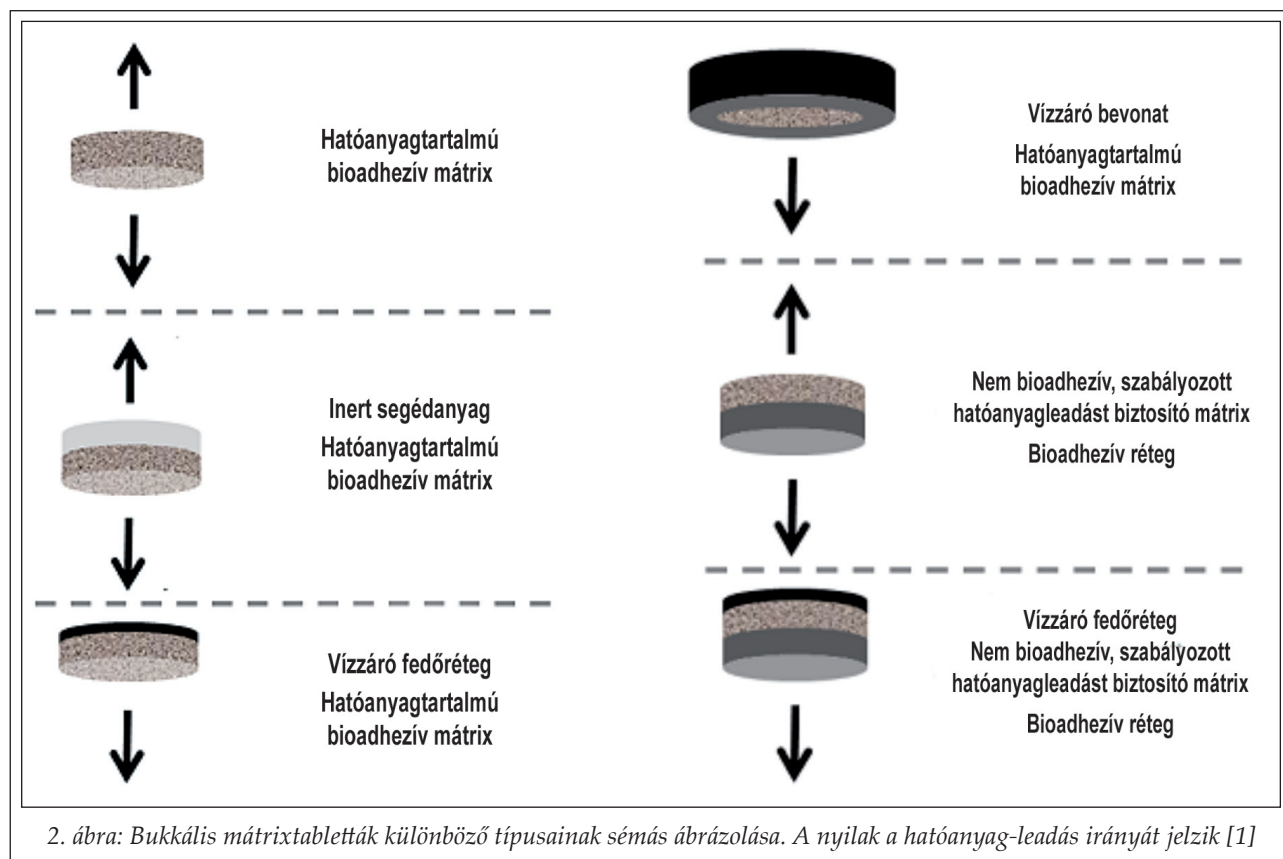
I. típus: egyrétegű forma, sokirányú hatóanyag-felszabadulással. Hátránya, hogy a nyelés miatt szignifikáns hatóanyag-vesztéssel kell számolni.

II. típus: a hatóanyag-tartalmú bioadhezív réteg felett egy impermeábilis fedőréteg helyezkedik el, így egy kétrétegű forma alakítható ki, amely meg-

akadályozza a gyógyszerforma felületéről a szájüregbe történő hatóanyagvesztést.

III. típus: egyirányú hatóanyag-leadást lehetővé tevő forma, amelyből a hatóanyag-vesztés minimális, mivel a hatóanyag csak a szájnyálkahártyával szomszédos felületről tud felszabadulni. Ez úgy oldható meg, hogy a gyógyszerforma minden oldalát bevonattal látják el, kivéve a szájnyálkahártyával érintkezőt.

A bukkális gyógyszerformákon belül megkülönböztethetünk rezervoár- és mátrix-típusúakat.



I. táblázat

Bukkális gyógyszerformák terápiás alkalmazási lehetőségei

| Hatóanyag | Terápia | Gyógyszerforma |
|-----------------------------|--|--|
| lidokain [2] | fogínyfájdalom helyi enyhítésére | bukkális film |
| szalbutamol-szulfát [3] | asztma és COPD | bukkális, bioadhezív film |
| tesztoszteron [4] | primer és szekunder hipogonadizmus kezelése férfiaknál | tabletta |
| klotrimazol [5] | orális candida fertőzés | bukkális, bioadhezív film |
| fentanil-citrát [6] | fájdalomcsillapítás | bukkális szolubilis film |
| fentanil-citrát [7] | fájdalomcsillapítás tumoros betegeknél | bukkális szolubilis film |
| aciklovir [8] | antivirális terápia | mukoadhezív, bukkális film |
| enalapril-maleát [9] | magasvérnyomás és koszorúérgörcs kezelése | mukoadhezív, bukkális film |
| inzulin [10] | cukorbetegség kezelése | mukoadhezív hidrogél, kétrétegű film |
| ibuprofén [11] | fájdalomcsillapítás | mukoadhezív tapasz |
| lidokain [12] | helyi érzéstelenítés, fájdalomcsillapítás | film |
| kalcitonin [13] | hiperkalcémia kezelése Paget-kórban | mukoadhezív, összetett film |
| nitrendipin [14] | kalcium-csatorna blokkoló | film |
| tesztoszteron [15] | primer és szekunder hipogonadizmus kezelése férfiaknál | bukkális tapasz |
| gliklazid [16] | cukorbetegség kezelése | mukoadhezív mikrokapszula |
| szumatriptán-szukcinát [17] | migrén kezelése | mukoadhezív, kétrétegű bukkális tapasz |

A rezervoár típusúakban a meglehetősen nagymennyiségű hatóanyagot polimer membránnal veszik körül, amely a hatóanyag-felszabadulás sebességét szabályozza. A mátrix típusú rendszerekben a hatóanyag a polimer mátrixban homogén diszpergált formában van jelen, és a hatóanyag-felszabadulás a polimer mátrixon keresztül történő diffúzió által szabályozott. A 2. ábra a bukkális mátrixtabletták különböző típusait szemlélteti.

1.2.1. Bukkális tabletták

A bukkális tabletták kisméretűek, sima felszínűek, ovális alakúak. Meglágyulás után a szájnyálkahártyához tapadnak, típustól függően a teljes feloldódásukig vagy a teljes hatóanyag-felszabadulásig ott is maradnak. Készíthetők közvetlen préseléssel vagy nedves granulálással. Az egyirányú hatóanyag-felszabadulás biztosításához vízzáró

anyagok, mint pl. etil-cellulóz vagy hidrogénezett ricinusolaj használhatók, közvetlen préseléssel vagy porlasztásos bevonással, amely a szájnyálkahártyával érintkező felület kivételével mindegyik tablettafelszínt bevonja.

1.1.2. Bukkális tapaszok

A bukkális tapaszok réteges szerkezetűek, egy impermeábilis fedőrétegből, a hatóanyagot szabályozott módon leadó hatóanyag-tartalmú rétegből és a szájnyálkahártyához tapadó bioadhezív rétegből állnak. Két módszerrel, oldószeres öntéses eljárással és közvetlen őrléssel állíthatók elő. Az oldószer elpárologtatásos módszernél a hatóanyag-tartalmú polimer oldatot a fedőrétegre öntik, és hagyják elpárologni az oldószert. Az őrléses módszernél a polimerből és hatóanyagból homogén keveréket készítenek, amelyből megfelelő vastagságú réteget

II. táblázat

Bukkális hatóanyag-hordozó rendszerek

| Hatóanyag | Segédanyag | Módszer | Gyógyszerforma |
|--|---|-----------------------------------|----------------------------------|
| tesztoszteron [19] | amióka keményítő, amilopektin, liofilizált kukoricakeményítő, PAA, nátrium-sztearil-fumarát | liofilizálás, közvetlen préselés | tabletta |
| karvedilol [20] | PEO, hidroxipropil- β -ciklodextrin | liofilizálás, közvetlen préselés | tabletta |
| fenitoin-nátrium [21] | kitozán, zselatin, PVA, Span, Carbopol, EC, HEC, mentol | összeolvasztás | tabletta |
| metronidazol [22] | Cellulóz, PAA | közvetlen préselés | tabletta |
| teofillin [23] | HPMC, Carbopol, polycarbofil, poliox, algininsav és SA | közvetlen préselés | tabletta |
| naltrexon-hidroklorid [24] | Poli(octacianoakrilát) | közvetlen préselés | tabletta |
| nikotin [25] | Carbomer (Carbopol 974P NF), SA, HPMC, $MgCO_3$ | közvetlen préselés | tabletta |
| propranolol-hidroklorid [26] | PAA, PVP | közvetlen préselés | tabletta |
| tesztoszteron mikonazol-nitrát [27] | porlasztással szárított Amioca keményítő, Carbopol 974P | közvetlen préselés | tabletta |
| klotrimazol [28] | mannitol, PEG-6000 | közvetlen préselés | tabletta |
| nikotin [29] | Carbopol 934, HPC | közvetlen préselés | kétrétegű tablettá |
| omeprazol, MgO [30] | SA, HPMC | közvetlen préselés | tabletta |
| omeprazol, MgO [31] | SA, HPMC, kroszkarmellóz nátrium | közvetlen préselés | tabletta |
| fenilefrin [32] | HPMC, Carbopol 934P, keresztkötésű PVP, nátrium- keményítő-glikolát, PEG-6000, MCC, laktóz, szorbitol, mannitol | közvetlen préselés | mikrotabletta |
| nifedipin propranolol-hidroklorid [33] | kitozán, Carbopol, SA, gellán gumi | 1: öntés 2: közvetlen préselés | 1: kétrétegű film 2: tablettá |
| tiokolkikozid [34] | zselatin, SCMC, aszpartám, glicin, mannitol, | liofilizálás | lemez |
| propranolol-hidroklorid [35] | Poloxamer 407, kitozán-acetát, -citrát, -laktát | liofilizálás, közvetlen préselés | lemez |
| flukonazol [36] | kitozán (85% N dezacetilált), HEC, EC, SCMC, SA | liofilizálás, közvetlen préselés | lemez |
| nalbufin [37] | Carbopol 934, HPC, β -ciklodextrin, EC | porlasztás, közvetlen préselés | kétrétegű lemez |
| enalapril-maleát [38] | SCMC, HPMC, HEC, PVP K90 | öntés | film |
| fentanil [39] | PVP K30, PVP K90 | öntés | film |
| glipizid [40] | HPMC, SCMC, Carbopol-934P, Eudragit RL-100. | öntés | film |
| ibuprofén [41] | PVP, SCMC | öntés | film |
| verapamil, norverapamil [42] | PVP K30, polioxi-etilén-alkil-éter | öntés | film |
| mikonazol-nitrát [43] | SCMC, kitozán, PVA, HEC, HPMC, PVP | öntés | film, tapasz |
| karvedilol-hidroklorid [44] | kitozán - pektin interpolimer komplex | öntés | film, tapasz |
| metoprolol-tartarát [45] | HPMC, SCMC, Carbopol | öntés | film, tapasz |
| szalbutamol- szulfát [46] | Eudragit L100, HPMC, PVA, Carbopol 934 | liofilizálás | kétrétegű tapasz |

Folytatás a következő oldalon

Folytatás az előző oldalról

| Hatóanyag | Segédanyag | Módszer | Gyógyszerforma |
|---------------------------------------|---|-----------------------|---------------------------------------|
| inzulin [47] | hordozó: kitozán védőréteg: EC | liofilizálás | kétrétegű tapasz |
| benzidamin, lidokain, csersav [48] | tamarin gumi, pektin, PAA | közvetlen préselés | tapasz |
| HSA, HGF [49] | atelokollagén | öntés, liofilizálás | minipellet, film, liofilizált film |
| inzulin [50] | Pluronic F-127, olajsav, eikozapenténsav, dokoza-hexénsav | – | gél |
| D-Ala-2, D-Leu-5-enkefalin [51] | lamelláris és köbös gliceril-monooleát folyadékkristály | – | gél |
| TGF- β ta [52] | kitozán, tejsav | – | gél |
| triamcinolon- acetonid [53] | nátrium-dezoxikolat, Carbopol 934, Poloxamer 407 | – | gél |
| 17- β -ösztradiol [54] | gliceril-monolaurát, mentol, CAP, karboxi-vinilpolimer | – | gél |
| denbufillin [55] | palmitoil-glikol-kitozán, nátrium-gliko- dezoxikolat | liofilizálás | gél, tablettá |
| omeprazol [56] | természetes és metilált ciklodextrinek, alkalizálók, L-arginin | liofilizálás | liofilizált film |
| ergotamin-tartarát [57] | PVA, CAP, nátrium-glikolat poli-oxietilén-oktilfenil-éter, karboxi- vinil polimer, PEO, hidrogénezett ricinusolaj, tőkehalmájolaj | közvetlen préselés | gél, tablettá, miniatűr kapszula |
| klórhexidin [58] | kitozán | porlasztásos szárítás | mikroszemcse |

Rövidítések: PAA: poliakrilsav, PEO: poli-etilénoxid, PEG: poli-etilén-glikol, SA: nátrium-alginát, EC: etil-cellulóz, HEC: hidroxietil-cellulóz, HPC: hidroxilpropil-cellulóz, HPMC: hidroxipropil-metilcellulóz, PVA: polivinil-alkohol, PVP: polivinil-pirrolidon, SCMC: nátrium-karboxi-metilcellulóz, MCC: mikrokristályos cellulóz, CAP: nátrium-kaprát, HSA: humán szérumbalbumin, HGF: humán növekedési hormon.

préselnek, és kivágyják a kívánt formát. Végül egy vízhatlan réteget visznek fel, mely a hatóanyag-leadás irányát szabályozza, csökkentve ezáltal a hatóanyag-vesztést, valamint a gyógyszerforma alkalmazás alatti deformációját és a dezintegrációját.

1.1.3. Bukkális filmek

Az ideális bukkális filmek rugalmasak, elasztikusak, lágyak és még elég erősek ahhoz, hogy a szájüregben levő stressz-hatásoknak ellenálljanak. Megfelelő mukoadhezivitással rendelkeznek, így a kívánt ideig a szájüregben maradnak. Bukkális filmek a sebfelszín védelmével csökkentik a fájdalmat és ezáltal növelik a terápiás hatékonyságot.

1.1.4. Bukkális gélek és balzsamok

A bukkális gélek és balzsamok félszilárd gyógyszerformák, amelyek könnyen szétoszlanak a szájnyálkahártyán. Hátrányuk az alkalmazás helyén történő gyenge retenciójuk, amely bioadhezív segédanyagokkal javítható. Bizonyos bioadhezív po-

limerek, mint pl. a nátrium-karboximetilcellulóz folyadék-félszilárd fázisátalakuláson megy keresztül. Ez az átalakulás növeli a viszkozitást, ezáltal késleltetett vagy szabályozott hatóanyag-leadást biztosít.

Az I. táblázat néhány bukkális formuláció terápiás alkalmazási lehetőségeit, míg a II. táblázat a különböző bukkális hatóanyag-hordozó rendszerek formulálásához felhasznált segédanyagokat és az előállítási módszereket foglalja össze.

2. A bukkális hatóanyag-permeáció vizsgálatainak lehetőségei

A bukkális hatóanyag-leadó rendszerek formulálásánál a segédanyagok jelentős szerepet játszanak, ezért különösen fontos, hogy olyan *in vitro* modelleket alkalmazzunk, amelyek a humán eredményekkel jól korrelálnak. Izolált állati szájnyálkahártya szöveteken végzett vizsgálatok meg-

III. táblázat

Bukkális hatóanyag-permeáció vizsgálatára alkalmazott *ex vivo* módszerek

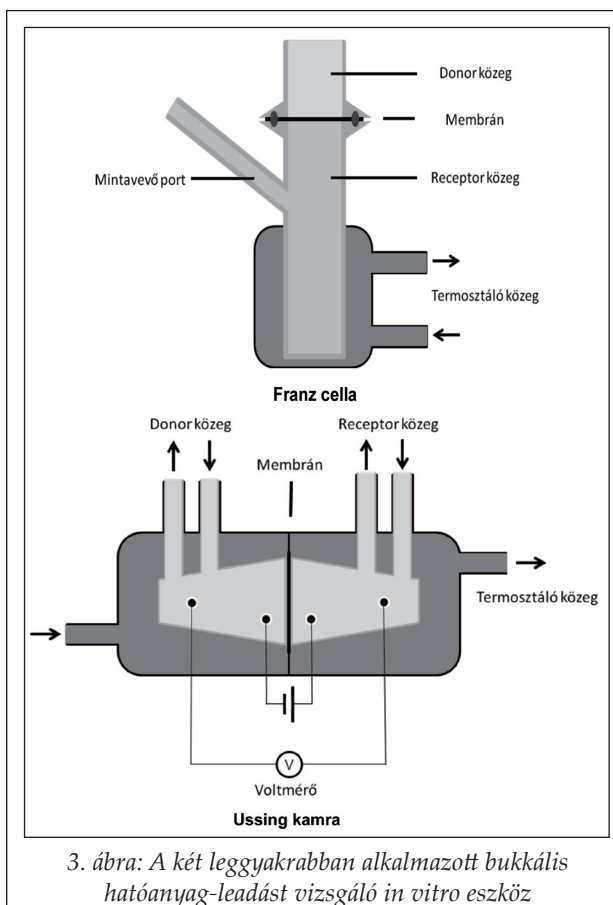
| Hatóanyag | Készülék | Donorközeg | Akceptorközeg | Membrán |
|------------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------------|---|
| fentanil [39] | Franz cella | pH=7,4 foszfátpuffer | pH=7,4 foszfátpuffer | sertés nyelőcső |
| lazac kalcitonin [59] | Franz cella | pH= 7,4 foszfátpuffer | pH= 7,4 foszfát puffer oldat | sertés bukkális nyálkahártya |
| omeprazol [56] | Ussing kamra | pH=7,0 bis-tris puffer | pH=7,0 bis-tris puffer | sertés bukkális nyálkahártya |
| nikotin [60] | módosított Franz cella | pH=5,6 citrát-foszfátpuffer | pH=5,6 citrát-foszfátpuffer | sertés nyelőcső |
| naltrexon [61] | Franz cella | pH=7,4 foszfátpuffer | pH=7,4 foszfátpuffer | sertés bukkális nyálkahártya |
| szalbutamol-szulfát [46] | Franz cella | pH=6,2 mesterséges nyál | pH=7,4 foszfátpuffer | sertés bukkális nyálkahártya |
| galantamin [62] | Franz cella | pH=6,8 mesterséges és emberi nyál | pH=7,4 foszfátpuffer | sertés bukkális nyálkahártya |
| morfin-hidroklorid [63] | Franz cella | pH=6,8 izotóniás foszfátpuffer | pH=6,8 izotóniás foszfátpuffer NaCl | sertés bukkális nyálkahártya |
| karvedilol [44] | Keshary-Chein diffúziós cella | pH=6,6 foszfátpuffer | pH=6,6 foszfátpuffer | sertés bukkális nyálkahártya |
| naltrexon-HCl (NTX-HCl) [64] | Franz cella (függőleges) | NTX-HCl oldat, pH=6,8 (NaOH-dal) | pH=7,4 foszfátpuffer | mesterséges emberi szájnyálkahártya, sertés bukkális nyálkahártya |
| diklofenák [65] | Franz cella | pH=3; 6,8 foszfátpuffer HP- β -CD* (0.5–1% w/v) | pH=7,4 foszfátpuffer | sertés bukkális nyálkahártya |

*HP- β -CD: hidroxipropil- β -ciklodextrin

felelő előrejelzést adnak számos hatóanyag, beleértve a kismolekulák, valamint a peptidok segédanyag által módosított bukkális abszorpciójáról. Szájnyálkahártya sejt kultúrákat ritkán alkalmaznak a segédanyagok bukkális transzport-folyamatokat befolyásoló hatásának modellezésére. Általánosságban megállapítható, hogy a sejt kultúra-modellek kevésbé alkalmasak a segédanyagok sejtingegritást befolyásoló szerepének vizsgálatára, mint az izolált szájnyálkahártya szövetek. Ezért a permeációfokozók és más segédanyagok bukkális hatóanyag-abszorpciót befolyásoló hatásának modellezéséhez, bukkális epitélium-kultúrákat használnak, amelyek fizikai és biokémiai integritás-változását követik az alkalmazott segédanyag függvényében. A III. táblázat a bukkális hatóanyag-permeáció vizsgálatára alkalmazott *ex vivo* módszerek alapelemeit foglalja össze, míg a 3. ábra a két leggyakrabban alkalmazott vizsgálati eszköz, a Franz cella és az Ussing kamra működésének sémáját mutatja be [18].

3. Köszönetnyilvánítás

Ez a munka az Új Széchenyi Terv támogatásával, TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0013 valósult meg.



3. ábra: A két leggyakrabban alkalmazott bukkális hatóanyag-leadási vizsgálati *in vitro* eszköz

IRODALOM

1. Verma, S., Kaul, M., Rawat, A., Saini, S.: *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2, 1303-1321 (2011).
2. Okamoto, H., Nakamori, T., Arakawa, Y., Iida, K., Danjo, K.: *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 91, 2424-2432 (2002).
3. Singh, S., Soni, R., Rawat, M.K., Jain, A., Deshpande, S.B., Singh, S.K., Muthu, M.S.: *Chem. Pharm. Bull.* 58, 307 (2010).
4. Wang, C., Swerdloff, R., Kipnes, M., Matsumoto, A.M., Dobs, A.S., Cunningham, G., Katznelson, L., Weber, T.J., Friedman, T.C., Snyder, P., Levine, H.L.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 3821-3829 (2004).
5. Khanna R., Agarwal S. P., Ahuja A.: *Indian J. Pharm. Sci.* 59, 299-305 (1997).
6. Vasisht N., Gever L. N., Tagarro I., Finn A. L.: *Pain Med.* 11, 1017-1023 (2010).
7. Finn A.L., Hill W.D.C., Tagarro I., Gever L.N.: *J. Pain. Res.* 4, 245-251 (2011).
8. A. H. Shojaei, S.-L. Zhou, X. Li: *J Pharm Pharmaceut Sci.* 1, 66-73 (1998).
9. Semalty A., Semalty M., Nautiyal U.: *Indian J. Pharm. Sci.* 72, 571-575 (2010).
10. Cui F., He C., He M., Tang C., Yin L., Qian F., Yin C.: *J Biomed Mater Res.* 89A, 1063-1071 (2009).
11. Perioli L., Ambrogi V., Angelici F., Ricci M., Giovagnoli S., Capuccella M., Rossi C.: *J. Control. Release* 99, 73-82 (2004).
12. Okamoto H., Taguchi H., Iida K., Danjo K.: *J. Control. Release* 77, 253-260 (2001).
13. Cui Z., Mumper R.J.: *Pharm. Res.* 19, 1901-1906 (2002).
14. Nappinnai M., Chandanbala R., Balajirajan R.: 70, 631-635 (2008).
15. Korbonits M., Kipnes M., Grossman A. B.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58, 1073-1080 (2004).
16. Prajapati S. K., Tripathi P., Ubaidulla U., Anand V.: *AAPS Pharm Sci Tech.* 9, 224-230 (2008).
17. Shidhaye S. S., Saindane N. S., Sutar S., Kadam V.: *AAPS Pharm Sci Tech.* 9, 909-916 (2008).
18. Obradovic T., Hidalgo I. J.: In *Vitro Models for Investigations of Buccal Drug Permeation and Metabolism*. In Carsten Ehrhardt, Kwang-Jin Kim (Szerk.) *Drug Absorption Studies: In Situ, In Vitro and In Silico Models, Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Volume VII.*, Springer, 2008.
19. Ameye D., Voorspoels J., Foreman P., Tsai J., Richardson P., Geresh S., Remon J. P.: *J Control Release.* 79, 173-182 (2002).
20. Cappello B., De Rosa G., Giannini L., La Rotonda M. I., Mensitieri G., Miro A., Quaglia F., Russo R.: *Int J Pharm* 319, 63-70 (2006).
21. Adeleke O. A., Pillay V., du Toit L. C., Choonara Y. E.: *Int J Pharm.* 391, 79-89 (2010).
22. Perioli L., Ambrogi V., Rubini D., Giovagnoli S., Ricci M., Blasi P., Rossi C.: *J Control Release.* 95, 521- 533 (2004).
23. Boyapally H., Nukala R. K., Bhujbal P., Douroumis D.: *Colloid Surface B.* 77, 227-233 (2010).
24. Giannola L. I., De Caro V., Giandalia G., Siragusa M. G., Tripodo C., Florena A. M., Campisi G.: *Eur J Pharm Biopharm.* 67, 425-433 (2007).
25. İkinç G., Şenel S., Wilson C. G., Şumnu İnt M.: *Int J Pharm.* 277, 173-178 (2004).
26. Munasur A. P., Pillay V., Chetty D. J., Govender T.: *Int J Pharm.* 323, 43-51 (2006).
27. Ameye D., Mus D., Foreman P., Remon J. P.: *Int J Pharm.* 301, 170-180 (2005).
28. Khanna R., Agarwal S. P., Ahuja A.: *Int J Pharm.* 138, 67-73 (1996).
29. Park C. R., Munday D. L.: *Int J Pharm.* 237, 215-226 (2002).
30. Choi H.-G., Kim C.-K.: *J Control Release.* 68, 397-404 (2000).
31. Choi H.-G., Jung J.-H., Yong C. S., Rhee C.-D., Lee M.-K., Han J.-H., Park K.-M., Kim C.-K.: *J Control Release.* 68, 405-412 (2000).
32. Rao S., Song Y., Peddie F., Evans A.: *Int J Nanomedicine.* 6, 1245-1251 (2011).
33. Remuñán-López C., Portero A., Vila-Jato J. L., Alonso M. J.: *J Control Release.* 55, 143-152 (1998).
34. Artusi M., Santi P., Colombo P., Junginger H. E.: *Int J Pharm.* 250, 203-213 (2003).
35. Cafaggi S., Leardi R., Parodi B., Caviglioli G., Russo E., Big-nardi G.: *J Control Release.* 102, 159-169 (2005).
36. S. A. Yehia, El-Gazayerly O. N., Basalius E. B.: *Pharm Sci Tech.* 9, 1207-1217 (2008).
37. Han R.-Y., Fang J.-Y., Sung K. C., Hu O. Y. P.: *Int J Pharm.* 177, 201-209 (1999).
38. Semalty A., Semalty M., Nautiyal U.: *Indian J Pharm Sci.* 72, 571-575 (2010).
39. del Consuelo I. D., Falson F., Guy R. H., Jacques Y.: *J Control Release.* 122, 135-140 (2007).
40. Semalty M., Semalty A., Kumar G.: *Indian J Pharm Sci.* 70, 43-48 (2008).
41. Perioli L., Ambrogi V., Angelici F., Ricci M., Giovagnoli S., Capuccella M., Rossi C.: *J Control Release.* 99, 73-82 (2004).
42. Sawicki W., Janicki S.: *Int J Pharm.* 238, 181-189 (2002).
43. Nafee N. A., Ismail F. A., Boraie N. A., Mortada L. M.: *Int J Pharm.* 264, 1-14 (2003).
44. Kaur A., Kaur G.: *Saudi Pharm. J.* 20, 21-27 (2012).
45. Wong C. F., Yuen K. H., Peh K. K.: *Int J Pharm.* 178, 11-22 (1999).
46. Vasantha P. V., Puratchikody A., Mathew S. T., Balaraman A. K.: *Saudi Pharm. J.* 19, 207-214 (2011).
47. Portero A., Teixeira-Osorio D., Alonso M. J., Remuñán-López C.: *Carbohydr Polym.* 68, 617-625 (2007).
48. Buralassi S., Panichi L., Saettone M. F., Jacobsen J., Rassing M. R.: *Int J Pharm.* 133, 1-7 (1996).
49. Sano A., Maeda M., Nagahara S., Ochiya T., Honma K., Itoh H., Miyata T., Fujioka K.: *Adv Drug Deliver Rev.* 55, 1651- 1677 (2003).
50. Morishita M., Barichello J. M., Takayama K., Chiba Y., To-kiwa S., Nagai T.: *Int J Pharm.* 212, 289-293 (2001).
51. Lee J., Kellaway I. W.: *Int J Pharm.* 195, 29-33 (2000).
52. Şenel S., Kremer M. J., Kaş S., Wertz P. W., Hincal A. A., Squier C. A.: *Biomaterials.* 21, 2067-2071 (2000).
53. Shin S.-C., Bum J.-P., Choi J.-S.: *Int J Pharm.* 209, 37-43 (2000).
54. Kitano M., Maitani Y., Takayama K., Nagai T.: *Int J Pharm.* 174, 19-28 (1998).
55. Martin L., Wilson C. G., Koosha F., Uchebu I. F.: *Eur J Pharm Biopharm* 55, 35-45 (2003).
56. Figueiras A., Hombach J., Veiga F., Bernkop-Schnürch A.: *Eur J Pharm Biopharm.* 71, 339-345 (2009).
57. Tsutsumi K., Obata Y., Nagai T., Loftsson T., Takayama K.: *Int J Pharm.* 238, 161-170 (2002).
58. Giunchedi P., Juliano C., Gavini E., Cossu M., Sorrenti M.: *Eur J Pharm Biopharm.* 53, 233-239 (2002).
59. Oh D.-H., Chun K.-H., Jeon S.-O., Kang J.-W., Lee S.: *Eur J Pharm Biopharm.* 79, 357-363 (2011).
60. Pongjanyakul T., Suksri H.: *Colloid Surface B.* 74, 103-113 (2009).
61. Giannola L. T., De Caro V., Giandalia G., Siragusa M. G., Tripodo C., Florena A. M., Campisi G.: *Eur J Pharm Biopharm.* 67, 425-433 (2007).

62. De Caro V., Giandalia G., Siragusa M. G., Paderni C., Campisi G., Giannola L. I.: Eur. J Pharm. Biopharm. 70, 869-873 (2008).
63. Şenel S., Duchêne D., Hincal A. A., Çapan Y., Ponchel G.: J. Control. Release. 51, 107-113 (1998).
64. Rai V. Tan H. S., Michniak-Kohn B.: Int. J. Pharm. 411, 92-97 (2011).
65. Miro A., Rondinone A., Nappi A., Ungaro F., Quaglia F., La Rotonda M. I.: Eur. J Pharm. Biopharm. 72, 76-82 (2009).

Érkezett: 2011. december 12.

A heroin addikció

HOSZTAFI SÁNDOR

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, MTA Kábító- és Doppingszer-tudományi Társult Kutatócsoportja,
1092 Budapest Hőgyes E. u. 9.
Levelezési cím: shosztafi@gytk.sote.hu

Summary

Hosztafi, S.: *Heroin addiction*

Heroin is an illicit, highly addictive drug. It is either the most abused or the most rapidly acting member of opioids. Abusers describe a feeling of a surge of pleasurable sensation, named as "rush" or "high". Repeated administration of high doses of heroin results in the induction of physical dependence. Physical dependence refers to an altered physiological state produced by chronic administration of heroin which necessitates the continued administration of the drug to prevent the appearance of a characteristic syndrome, the opioid withdrawal or abstinence syndrome. Withdrawal symptoms may occur within a few hours after the last administration of heroin.

Symptoms of the withdrawal include restlessness, insomnia, drug craving, diarrhea, muscle and bone pain, cold flashes with goose bumps, and leg movements. Major withdrawal symptoms peak between 48 and 72 hours after the last dose of heroin and subside after about a week. At this time, weakness and depression are pronounced and nausea and vomiting are common. Nevertheless, some chronic addicts have shown persistent withdrawal signs for many months or even years.

Heroin addiction is considered as a behavioural state of compulsive drug use and a high tendency to relapse after periods of abstinence. It is generally accepted that compulsive use and relapse are typically associated with the status of heroin craving or heroin hunger that are difficult to define but appear to be powerful motivational significance in the addiction process.

The route of administering heroin varies largely and may indicate the degree of seriousness of the individual's addiction. Intravenous administration seems to be the predominant method of heroin use, but recently a shift in heroin use pattern has been found, i.e. from injection to sniffing and smoking. Frequent injections coupled with widespread sharing of syringes increase the risk of contracting HIV, hepatitis B, C and other blood-borne infectious diseases. Long-term use of heroin has also severe medical consequences such as scarred veins, bacterial infections of blood vessels, liver and kidney diseases, and lung complications.

Key-words: heroin, addiction, withdrawal symptoms, craving, drug-seeking behaviour, physical dependence

Összefoglalás

A heroin rendkívüli mértékben hozzászokás-veszélyes (addiktív) kábítószer, melynek használata (abúzus) nemcsak az egyén, hanem a társadalom számára is súlyos következményekkel jár. A heroin, mint megnövekedett lipofilitású morfin-származék intravénás adagolás után gyorsan (10-15 mp) átjut a vér-agy gáton, és a heroinistában az opiát receptorok ingerlésével járó jellegzetes, intenzív érzések (az angolszász irodalomban rush, high) hullámzását váltja ki. A heroin rendszeres adagolása rövid időn belül a fizikai dependencia kialakulásához vezet. A fizikai dependencia egy olyan megváltozott fiziológiás állapot, melyben az egyén arra kényszerül, hogy folyamatosan adagolja a heroint, mivel egyrészt újra át akarja élni a rush érzést, másrészt pedig, ha felfüggeszti az önadagolást, jelentkeznek az averzív elvonási tünetek, melyeket el akar kerülni. Az absztinencia szindróma az önadagolás abbahagyása után néhány óra múlva jelentkezik. Ennek tünetei nyugtalanság, álmatlanság, hasmenés, fájdalom az izmokban és a csontokban, „libabőr”, a láb rugdosó mozgása és a heroin utáni sóvárgás. A heveny elvonási tünetek 48-72 órán belül tetőznek az utolsó adag heroin beadása után, és 7-10 nap múlva abbamaradnak. Időközben a beteg egyre gyengébbnek érzi magát, gyakori a hányinger és a hányás. Idült heroinisták esetén azonban a krónikus elvonási tünetek hónapokig vagy akár évekig is tartanak.

A heroin addikció egy idült, visszaeséssel, kiújulással jellemezhető betegség, melyet a drog újbóli, megerősítő használata valamint a droggereső magatartás jellemez, és az agyban jelentős molekuláris és neurokémiai változások jönnek létre.

A heroin önadagolása többféle módon történhet, a legelterjedtebb módszerek az intravénás, intranazális (szippantás) és inhalációs adagolás. Az utóbbi évtizedben számos, korábban injekciót használó heroinista megváltoztatta az adagolási módszerét és áttért a szippantásos, illetve az inhalációs módszerre. Ez azzal magyarázható, hogy (a gyakran közös) injekciós tű és fecskendő használata nagymértékben hozzájárult a vérrel terjedő fertőző betegségek (pl. AIDS) elterjedéséhez. A heroin hosszabb ideig történő használata emellett számos orvosi komplikációt okoz, mint pl. az injekció által terjesztett bakteriális és vírusos fertőzések, tuberkulózis, máj- és vesekárosodás.

Kulcsszavak: heroin, addikció, elvonási tünetek, sóvárgás, droggereső magatartás, fizikális dependencia

Bevezetés

Előző közleményeinkben [1-3] bemutattuk a heroin történetét, összefoglaltuk a vegyület kémiai és farmakokinetikai tulajdonságait. Összefoglaltuk

tuk a heroin farmakológiáját, beleértve a humán klinikai vizsgálatokat is. Jelen összefoglalónkban a heroin (diacetyl-morfin-hidroklorid) addiktív tulajdonságaival kapcsolatos ismereteket tekintjük át.

Heroin abúzus, eufória

A heroint eufóriát előidéző hatása miatt napjainkban túlnyomórészt kábítószerként fogyasztják, önkéntesleg adják be, nem gyógyászati célra alkalmazzák, ezáltal visszaélést követnek el (heroin abúzus). A heroin gyors elterjedését elsősorban azzal magyarázhatjuk, hogy az ismert morfin-származékok közül ez a vegyület váltja ki a legintenzívebb eufóriát a legrövidebb idő alatt [4-7]. Lényeges szempont, hogy a heroin a morfinból aránylag egyszerű módon előállítható, már kis dózisokban is nagyon hatásos, ami az illegális kábítószer-kereskedelemben, a csempészek szempontjából előnyös. A kábítószer-kereskedelem a bűnözés egyik legjövődélmezőbb ága, a heroin értékesítése óriási profitot eredményez.

A morfinista azért szedi a morfint, hogy közérzete jó legyen, majd pedig azért is, hogy megelőzze az elvonási tünetek kialakulását [8]. Ezzel szemben a heroinista fő motivációja az eufória, a heroinmámor (*intoxication*) újbóli átélése, bár tudja, hogy ez csak rövid ideig tart és a következmények súlyosak. A heroin intravénás injekciójakor hirtelen gyönyör, mámor (ezen állapotok megjelölései az angol nyelvű szlengben, egyben szakirodalomban: *rush*, *thrill*, *kick*, *high*, melyekre nincs magyar szakirodalmi kifejezés) érezhető, az orgazmushoz hasonló állapot (ún. *abdominális orgazmus*) jön létre. A hatás kb. 45 másodpercig tart, melyet eufóriás állapot, nagyfokú nyugodtság és álmoság követ. A *rush* intravénás adagolásnál gyorsan (7-8 mp) bekövetkezik, ami kellemes érzések hullámmzése, lebegésszerű állapot. A *rush* együtt jár a bőr kipirulásával, a száj kiszáradásával, de esetenként előfordul hányinger és a bőr viszketése [9]. Jellegzetes tünet a „*pins and needles*” (bizsergő, viszkető, szúrós érzés a bőrön) érzékelése is [10]. A heroin szubjektív hatásainak az elemzésére különböző kérdőívek ismertek és a válaszok pontozásával statisztikai értékelés végezhető [11, 12].

A heroin-addikció kialakulása

A heroinista a kezdeti jó tapasztalatok után rájön, hogy a várt hatást csak magasabb dózis biztosítja, illetve a hamarosan jelentkező elvonási tünetek, valamint a sóvárgás és vágyakozás a heroinmámor újbóli átélésére arra kényszeríti az egyént, hogy újra beadja magának a heroint. Gyorsan kialakul a dependencia, és a heroin alkalmi élvezetéből eljut oda, hogy a heroinmámor lesz a drogos

életének a mozgatórugója. A heroinista kezdetben a kábítószer használatban az élvezeteket, a mámort keresi. Gyakori, hogy már egyéb kábítószeret is kipróbált, és így jut el a heroinhoz. A rövid ideig tartó eufóriát (heroinmámor) hosszas depresszió követi. Ez annyira kellemetlen, rossz érzés, hogy a kábítószeres megfogadja, hogy nem folytatja tovább a heroin használatát. A pszichés és a fizikai dependencia miatt a beteget egyrészt az eufória újbóli átélése (pozitív megerősítő hatás), valamint az elvonási tünetek elkerülése (negatív megerősítő hatás) motiválja [13].

A heroinisták között elterjedt nézet, hogy a heroinnak speciális euforizáló hatása van. Ezt a kereskedők és az árusok is propagálják, hiszen így nagyobb mennyiségű árut értékesíthetnek. Minél gyakrabban használja az addikt a drogot, annál gyorsabban kialakul a tolerancia, azaz emelni kell a dózisokat és ez a tény szintén a kereskedők számára hajtja a vizet. Ha kialakul a fizikai és pszichikai dependencia, a kábítószeres már végképp nem tud szabadulni a drogtól, és sorsa a kereskedők kezében van.

A heroin addikció etiológiáját nem lehet megfogalmazni általánosan, mivel minden egyén más választ ad a kábítószer használatot illetően. Többeknek a heroin menekülési lehetőséget nyújt a szorongásból és a frusztrációból, míg másoknak a heroin használata nem más, mint egy hedonisztikus kísérlet. Egyes személyeknek a drog használata teljes kielégülést jelent, semmi más iránt nem érdeklődnek. Sajnálatos, hogy az opioid kábítószerekhez, így a heroinhoz is egyes országokban egyre könnyebben hozzá lehet jutni. Ugyanakkor – a közhiedelemmel ellentétben – vannak „tisztá” országok is, ahol a kábítószerterjesztést halálbüntetéssel vagy sokéves börtönnel sújtják. Aligha véletlen, hogy ezen országok a gazdasági versenyképesség, egy főre jutó tudományos teljesítmény, életminőség, várható élettartam stb. terén a világ legszűkebb élvonalába tartoznak (pl. Szingapúr). Az emberek jelentős része még ma sincs tisztában azzal, hogy a kábítószeres használat milyen veszélyeket jelent. Ezért is terjedt el a heroin használata járványszerűen, különösen a fiatalok körében. A heroinisták néhány százaléka már az első injekció vagy belövés (angolul *fix* vagy *shot*) után pozitív tapasztalatokról számol be és rászokik a folyamatos droghasználatra. Sokan csak ritkán és alkalmilag (hétvége, szabadnap) egyfajta kikapcsolódásként (rekreációs használat) próbálják ki a heroint és használják akár éveken keresztül. Utóbbiak esetében nem beszélhetünk

addikcióról. Ezeket az egyéneket a zsargonban hétvégi használóknak (*chippers*) nevezik. A heroinisták többsége a fentiekől eltérő módon válik drogélvezővé. Kezdetben egyszeri használók és természetesen egyáltalán nem szándékoznak addiktá válni. Úgy gondolják, hogy az alkalmi használat még nem jelent addikciót, illetve, hogy „ők ellen tudnak állni” a hozzászokás kényszerének. Az alkalmi használatok száma azonban egyre nő és az egyes injekciók között eltelt idő egyre rövidebb lesz. Néhány hét alatt kialakul a tolerancia, jelentkeznek az elvonási tünetek, és ezután már nem tudnak szabadulni a herointól [9]. Megemlítendő, hogy a heroint először kipróbálók tapasztalata általában rossz, a várt *rush* nem jelentkezik, viszont roppant kellemetlen élmény a hányinger és a hányás. Sokan nem is kísérleteznek újra napokig vagy hetekig, de aztán az eufória átélése, megismerése a továbbiakban már megerősítő hatást vált ki az újbóli önadagolásra. A kísérleti vagy rekreációs droghasználatból tehát fokozatosan egyre intenzívebb droghasználat alakul ki. Ez főleg a fiatalok esetén jellemző.

Csoportos droghasználat

Sokoldalú veszéllyel jár, ha a drogokat csoportosan próbálják ki, mivel ebből alakul ki a rendszeres csoportos használat, ami magában hordozza – többek közt – a közös injekciós fecskendő használatát és a fertőzések veszélyét. A heroin és más kábítószeres járványszerű elterjedése azzal is magyarázható, hogy a kábítószer kipróbáló egyén beszámol tapasztalatairól ismerőseinek, megmutatja hogyan kell beadni az injekciót. Ekkor a saját fecskendőjét használja, ami a fertőzések azonnali továbbadását is jelenti.

Az 1970-1980-as években az AIDS felismerése előtt az első injekció beadása tipikusan csoportban történt és az injekciós fecskendőt közösen használták [9, 14, 15]. Miután a fecskendőhöz nehéz volt hozzájutni, a heroinisták kénytelenek voltak csoportosan használni a felszerelést. Az injekciós fecskendő beszerzésére több lehetőség kínálkozott: A patikában lehetett kapni bizonyos vakcinákat vagy szérumot és ezekhez fecskendőt is adtak. Be lehetett szerezni a fecskendőt kórházakból a személyzet segítségével, valamint előfordult a kórházi vagy gyógyszerári lopás is. Használt fecskendőt lehetett kapni a cukorbetegektől is. Az AIDS elterjedése előtt a csoportos fecskendőhasználat általános gyakorlat lett, mivel magát a heroint könnyebben be tudták szerezni, mint az injekciós felszere-

lést. Ugyanakkor a fecskendőhasználók a fertőzésveszéllyel egyáltalán nem törődtek. A csoportos heroinfogyasztást bizonyos rituálék jellemezték. Ilyen volt pl. a beavatási rítus, és a drogon való osztozkodás, melyek egy ideig erősítették a közösségi szellemet. A csoport tagjai közösségben tapasztalták a drog fogyasztásának az élményét.

Az 1980-as évek közepén a HIV-vírussal fertőztek illetve az elhunytak száma egyre nőtt, és a médiában igyekeztek felhívni a kábítószeresek figyelmét a közös túhasználat veszélyességére. Ettől kezdve az intravénás heroinhasználók is óvatosabbak lettek, a csoportos túhasználat abbamaradt. Megjelentek az egyszer használatos és eldobható fecskendők, és minden addikt arra törekedett, hogy saját injekciós felszereléssel rendelkezzen. Nemcsak a fertőzött fecskendő közös használata, hanem az oldatkészítéshez használt felszerelések (a heroin feloldásához használt edény, a filter (vatta) közös használata) is hozzájárul a HIV átvitelhez. Ez azt jelenti, hogy a heroin oldatot közösen használják, és hiába használ minden egyes drogélvező saját fecskendőt, a steril körülmények nem biztosíthatók. Az utóbbi években egyes európai országokban lehetővé tették a heroinistáknak, hogy ingyen hozzájussanak steril fecskendőhöz. A *shooting room* helyiségekben steril felszerelés áll a heroinisták rendelkezésére.

Franciaországban 1987-ben liberalizálták az injekciós felszerelés eladását és a heroinisták a gyógyszertárakban megvásárolhatják a steril injekciós tűt és a fecskendőt [15]. A francia nagyvárosokban a kábítószeresek a steril tűkhöz nemcsak a patikákban, hanem árusító automatákból is hozzájuthatnak [16]. Ezeket az intézkedéseket azért vezették be, mivel a fiatal heroinisták óvakodtak a steril felszerelést a gyógyszertárban megvenni, féltek a megbélyegzéstől és attól, hogy nyilvántartásba veszik őket. Az automata a használt tűt sterilre cseréli. Dániában az 1990-es évek közepén a nagyvárosokban ingyen adtak injekciós felszerelést a kábítószer-élvezőknek egyes patikákban, cserébe önkéntes alapon egy anonim kérdőívet kellett kitölteni [17]. Az Egyesült Államokban az injekciós felszerelés illegális vásárlása vagy birtoklása szigorú törvényi szabályozás alá esik. A heroinisták sok esetben cukorbetegektől vásárolják meg a steril fecskendőt és tűt. Bár az Egyesült Államokban a kábítószer-törvények nagyon szigorúak, New York államban 2000-től kísérleti jelleggel engedélyezik maximum 10 db fecskendő vásárlását a gyógyszertárakban és drogériákban [18].

A heroin adagolási módjai

A kábítószer-élvezők körében végzett felmérések alapján a heroinisták gyakorlatilag minden adagolási módot (intravénás, inhalációs, szippantásos) kipróbálnak, de a többség intravénás injekcióval kezd [19-22]. A közös fecskendőhasználat által terjesztett fertőző betegségek miatt, ha nincs lehetőség steril tű beszerzésére, sokan áttérnek a szippantásos önadagolásra [23] vagy a sárkányüldözéses (heroin gőzök inhalációja) módszerre [24, 25].

Az 1990-es évek elején, az utcán árult heroin tisztasága jelentősen megnőtt és emiatt is sokan alkalmazták a szippantásos vagy sárkányüldözéses módszert, mivel a várt eufóriás hatás így is elérhető volt. Bár a szippantásos önadagolás egyre gyakoribb, sokan mégis áttérnek az injekció használatára, mivel ugyanazon heroin adag injekcióban sokkal hatásosabb. A szippantásos önadagolás esetén gyakori az orrsővény perforációja és ez is indokolja a váltást. Az adagolási módszerek preferálása országonként is jelentős eltéréseket mutat, a heroinista választását befolyásolja az AIDS-től való félelem, valamint ökológiai (kulturális és piaccal összefüggő) tényezők is.

Az Egyesült Államokban azt tapasztalták, hogy azok az intravénás heroinhasználók, akik valamilyen gyógykezelésre jelentkeztek, a kúra befejezése után – ha visszaestek – az injekció helyett más adagolási módszert választottak [26, 27]. Az Egyesült Királyságban heroinisták között végzett felmérések alapján mindhárom adagolási mód elterjedt [19-22]. Az egyes önadagolási módszerek között gyakori az átmenet, de a leggyakoribb az inhaláció (sárkányüldözés) felváltása injekcióval. Vizsgálatokat végeztek az „utcai” heroinisták és a gyógykezelésre jelentkező kábítószeresek körében is. A kezelésre jelentkező páciensek 40-40%-a az injekciót és az inhalációt alkalmazta, 20% szippantást használt az első alkalommal. Az utcai heroinisták közül 58% a sárkányüldözést, 27% injekciót és 15% szippantást használt először. Akik nem injekcióval kezdték, azok közül az első csoportban 92%, míg a másodikban 66% próbálkozott az injekcióval is. Tanulmányozták az egyes adagolási módok közötti átmeneteket is. A kezelésben résztvevők között a két leggyakoribb átmenet a sárkányüldözés → injekció (100 eset) és az injekció → sárkányüldözés (64 eset) volt. A két legkevesebb gyakoriságú átmenet az injekció → szippantás (14 eset) és a sárkányüldözés → szippantás (10 eset) volt. Összesen 245 átmenetet regisztráltak. Hason-

ló adatokat kaptak az utcai heroinisták esetén is, azzal a különbséggel, hogy injekció → szippantás és sárkányüldözés → szippantás átmeneteket nem tapasztaltak.

A pszichésen és fizikálisan függő heroinista életvitele megfelel az utcai addikt sztereotípiának: a beteg hogy elkerülje az elvonási tüneteket, naponta több (2-4) injekciót ad be magának. Miután a hozzászokás gyorsan kialakul, fokozatosan szükséges a dózis növelése. Az intravénás injekció hatása rövid ideig tart, a kábítószeres egyén reggel úgy ébred, hogy szüksége van a heroinra, ha el akarja kerülni a kínzó elvonási tüneteket. A beteg előbb-utóbb arra kényszerül, hogy elkövessen valami törvényellenes cselekményt (lopás – prostitúció – beépülés a dealerhálózatba) azért, hogy hozzájusson a kábítószer adaghoz [9].

A heroin, akárcsak más opioid kábítószeresek, csökkenti a fájdalmat és az agressziót, vagyis a beteg viselkedése olyan, hogy nem hajlamos bűncselekmény elkövetésére. Ennek ellentmond az a tény, hogy a legtöbb kezdő kábítószeres összeütközésbe kerül a törvénnyel, azért hogy pénzhez jusson és a drogot meg tudja venni. Ezután a drog megszerzésének a kényszere további bűncselekmények elkövetéséhez vezet. A statisztikák szerint a kábítószeresekkel összefüggő bűnesetek száma igen magas [28].

A heroinisták között az öngyilkosságok száma is jóval magasabb, mint az átlagnépesség körében [29], a heroin túladagolással elkövetett öngyilkosságok neve az alvilágban aranylövés (*golden shot*), de ismert az arany szippantás (*golden sniff*) is [30]. Az öngyilkosságok fő okai elsősorban a kínzó szorongás, a teljes depresszió, melyek megfosztják a valóságérzékétől és kiüttlalan kétségbeesésbe kergetik a drogélvezőt. A hirtelen elvonókúra, az absztinenciás krízis is sokszor tragikus kimenetelű cselekedetekhez vezet.

Elvonás

A heroin krónikus használata során a tolerancia mellett kialakul a dependencia is, valamint a drog hirtelen megvonásakor jelentkeznek az elvonási tünetek (absztinencia szindróma). A heroinista, aki a heroint naponta többször beadja magának intravénásan, hamarosan tapasztalja az elvonási tüneteket, hiszen a szükséges adag heroin beszerzése nem mindig sikerül és a kihagyás miatt néhány órával az utolsó injekció után észleli az elvonási tüneteket [9]. Az elvonási tünetek első jelei az utolsó heroin injekció utáni órákban a könnyezés,

orrfolyás, ásítózás és izzadás. 12-14 óra múlva viszont az addikt hosszú hánykolódás után néhány órára elalszik, de ez nyugtalan alvás [31, 32]. Ahogy a szindróma fokozatosan fejlődik, további jelek és tünetek észlelhetők, mint pl. az anorexia, a libabőr, a nyugtalanság, a pupillatágulat, a remegés és az ingerlékenység. A tünetek a csúcshatást 24-72 órával az utolsó dózis beadása után mutatják. Ahogy közeledünk a szindróma maximális intenzitásához, a heroinista fokozott ingerlékenységet mutat, és álmatlanságra, anorexiára, könnyezésre, állandó tüsszentésre panaszodik, depressziós és gyengének érzi magát. Gyakori a hányinger és a hányás, de előfordulhat bélgörcs és hasmenés is. Hidegrázás és hőhullám váltakozhat fokozott izzadással. Ebben a fázisban a libabőr nagyon karakterisztikus (*cold turkey*) és ez alapján a kábítószer használata diagnosztizálható. Hasi görcsök jelentkeznek, valamint jellegzetes fájdalmak a csontokban és a végtagok izmaiban. Gyakran megfigyelhetők izomgörcsök és a láb rugdosó mozgásai. A kábítószeresek éppen erre utalva, a heroin önadagolásának az abbahagyására a „*kick the habit*” elnevezést használják. A hányás és a hasmenés miatt az addikt nem tud elegendő ételmet és folyadékot fogyasztani, ami jelentős súlyvesztést és kiszáradást okoz [9]. A fő elvonási tünetek az utolsó heroin dózistól számítva 7-10 nap múlva abbamaradnak. A heroin elvonása ritkán végzetes felnőttek esetében, viszont heroinista terhes nő esetén az elvonás a magzat elhalását eredményezheti. Az újszülött esetében viszont számolni kell a fizikai dependencia jelentkezésével. Az elvonási tüneteket fenobarbitallal vagy diazepammal enyhítik [33].

A heroin elvonási tüneteit kísérletesen először Lexingtonban (Kentucky, USA) vizsgálták. Morfinista egyénekben hasonlították össze a krónikusan adagolt morfin és heroin hirtelen elvonásakor jelentkező absztinencia szindróma intenzitását. A heroin esetén az absztinencia szindróma gyorsabban kialakult és nagyobb volt az intenzitása, ugyanakkor a visszafejlődése is gyorsabb, mint a morfiné. Hasonló megfigyeléseket tettek olyan drogmentes poszt-addikt önkéntesek esetében is, akik két hónapig folyamatosan szubkután heroin injekciót kaptak napi 4 alkalommal [34].

Martin és Fraser [5] poszt-addikt önkénteseken hasonlították össze az absztinencia szindrómát intravénásan adva a morfint és heroint. Azt tapasztalták, hogy morfin addikció esetén az absztinencia szindróma intenzitása nagyobb volt, mint a heroin addikció esetén. A morfin krónikus adago-

lásokor az absztinencia szindróma időtartama jóval hosszabb volt. Amennyiben szubkután adagolást alkalmazva vizsgálták a morfin és heroin megvonásakor kialakult tüneteket, azt tapasztalták, hogy az absztinencia szindróma intenzitása mindkét vegyület esetén hasonló volt [11].

Gossop és Strang [35] a metadon és a heroin elvonási tüneteit hasonlították össze és a korábbi állításokkal ellentétben a metadon elvonásakor jelentkező tüneteket sokkal súlyosabbnak találták, mint a heroin elvonási tüneteit. Metadon és heroin addikt betegeket detoxikáltak kórházban, a tíznapos kezelés során metadont használtak. A metadon csoportban jóval súlyosabb tüneteket figyeltek meg mind az akut elvonási fázisban, mind a gyógyulási fázisban.

Az elvonási tünetek súlyosságát több tényező befolyásolja, viszont az alkalmazott dózis nagysága nem a legfontosabb, mivel kis dózisok esetén is kialakulhatnak súlyos elvonási tünetek [36]. A heroin megvonásakor az elvonási tünetek általában 7-10 napig figyelhetők meg, de különösen idült heroinisták esetén a tünetek tovább is tarthatnak. Ez az ún. elnyújtott elvonás, melyet korábban a szakirodalom poszt-addikt szindrómának nevezett. A fontosabb tünetek a szorongás, a depresszió, amely álmatlansággal jár együtt, és a heroin utáni folytonos sóvárgás, vágyakozás. A tünetekkel kapcsolatos főbb jelek a testsúly, a pupillaméret és a légzőközpont érzékenysége ciklusos változása [37].

Drogkereső magatartás, sóvárgás

A sóvárgás nem folyamatos, néha csak hetek, hónapok múlva jelentkezik, ekkor is váltakozó intenzitással. Amennyiben a drog iránti sóvárgás erőteljes, kialakul a drogkereső magatartás, ami visszaeséshez vezet. A sóvárgás megfelelő emocionális stressz hatására pillanatszerűen teljesen váratlanul jelentkezhet. A visszaeső heroinista az újbóli droghasználatot úgy minősíti, hogy az életérzése újra normális. Ezt egy egészséges ember nehezen érti meg és hiszi el. A visszaeső heroinista nem egy gyönyörérzés után sóvárgó hedonista, hanem egy szorongásos, depressziós beteg, aki kétségbeesetten vágyakozik egy korábban átélt, általa normálisnak vélt életérzés után. Megemlítendő, hogy a sóvárgás, mint érzés nem definiálható pontosan, mivel szubjektív érzés és a megkérdezett személyek nem mindig számolnak be a jelenlétéről vagy hiányáról [38]. Ezzel kapcsolatban O'Brien [39] említ egy jellegzetes példát: Egy 28 éves, nős, kétgye-

rekes férfi 6 hónapos börtönbüntetést kapott. A férfi már 10 éve rendszeresen használta a hero-int. A börtönben természetesen nem jutott hozzá a heroinhoz és hamarosan jelentkeztek az elvonási tünetek, melyek egy hétig tartottak. Ezután a férfi állapota javult, jól érezte magát, testsúlya gyarapodott és elhatározta, hogy végleg szakít a heroinnal. Azt tervezte, hogy visszatér a családjához és visszamegy a korábbi munkahelyére. Amikor a börtönből kiszabadult, útban hazafelé elkezdett a heroinra gondolni, és mikor abba az utcába ért, ahol korábban a heroint beszerezte (és tapasztalta az elvonási tüneteket) hányingert érzett. Az emlékek hatása alatt elkezdett izzadni, könnyezni, majd öklendezett. Hogy leküzdje az elvonási tüneteket, heroint vásárolt. A következő nap a heroin utáni sóvárgás már olyan erős volt, hogy újra heroint használt és visszaesett.

Az intravénás heroin önadagolásának abbahagyásakor kifejlődő elvonási tünetek sokkal súlyosabbak, mint amelyek a szippantás vagy inhaláció abbahagyásakor figyelhetők meg. A heroin hirtelen megvonásakor kialakuló elvonási tünetek súlyosságát olyan heroinisták esetében hasonlították össze, akik intravénásan és inhalációval (szívás, sárkányüldözés) is használták a heroint [40]. Mindkét adagolási mód esetén jelentkeztek az elvonási tünetek, de ezek az intravénás injekciót használók esetén sokkal súlyosabbak voltak. Szintén súlyosabbak a tünetek a magasabb heroin dózisok használatakor. Az a tény hogy az adagolási mód befolyásolja az elvonási tünetek súlyosságát, arra utal, hogy a heroin „biohasznosítása” jelentősen függ az adagolás módjától.

Az absztinencia szindróma értékelése

Az absztinencia szindróma intenzitását kvantitatíve is lehet értékelni a *Himmelsbach* által kidolgozott pontozásos rendszerrel [41, 42]. Az egyes jelek és tünetek megjelenését pontozzák, így pl. a könnyezésre vagy orrfolyásra egy pontot adnak, a libabőr vagy remegés jelentkezésekor három pontot adnak, míg a hányás és a nyugtalanság esetén a pontszám öt. A megfigyelést óránként végzik, a pontszámok összege utal a szindróma súlyosságára [4, 5, 11, 34, 43]. A heroin krónikus adagolásának a megszakitásakor állatokon (majom, patkány) is tanulmányozhatók az elvonási tünetek. Ez esetben is alkalmazható a *Himmelsbach*-féle pontozásos rendszer [43]. Az elvonási tünetek kvantitatív meghatározására újabban objektív és szubjektív skálát is alkalmaznak [44].

Az elvonási tüneteket a kérdéses drog kis dózisaival meg lehet szüntetni (szupresszió), de hasonló típusú opioid agonista is helyettesítheti a drogot (szubsztitúció) [4, 45].

Az elvonási tünetek előidézhetők (*precipitatio*) morfin antagonistákkal mint pl. nalorfinnal, naloxonnal vagy naltrexonnal. A nalorfin olyan egyéneken váltja ki az elvonási tüneteket, akiknek 15-30 mg morfint adtak naponta négyszer 3-7 napig, vagy 10 mg metadont kaptak naponta négyszer 2-5 napig, valamint 15 mg heroint adagoltak naponta négyszer két napig [46]. Az addikció későbbi fázisában ugyanazon nalorfin dózis sokkal súlyosabb tüneteket idézett elő. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy az opioidok krónikus adagolásakor a fizikai dependencia viszonylag gyorsan, már néhány dózis beadása után kifejlődik. Az antagonisták ezen tulajdonsága az opioid addikció felismerésében diagnosztikus jelentőségű [47-49].

Morfin-dependens rhesus majmokon a naltrexon a nalorfinnál 12-szer, a naloxonnál 2,5-szer hatékonyabb az absztinencia szindróma kiváltásában [50]. Morfinista egyéneken (60 mg napi dózis) a naltrexon 17-szer hatásosabb mint a nalorfin, és kétszer hatásosabb mint a naloxon az absztinencia szindróma kiváltásában [51]. Az elvonási tünetek az opioid antagonistá parenterális adagolásakor már néhány perc múlva jelentkeznek és 30 percen belül eléri a maximális intenzitást. Ameddig az antagonistá nem eliminálódik, az elvonási tüneteket csak részben lehet elnyomni opioid agonista adásával. Heroinista egyéneken a naloxon által előidézett absztinencia szindróma intenzitása sokkal súlyosabb, mint a heroin hirtelen elvonásakor tapasztalt tünetek. Ugyancsak súlyos elvonási tünetek jelentkeznek, ha metadon addikt egyéneken opioid antagonistákkal váltják ki az absztinencia szindrómát [9, 37].

Fizikai dependencia, dependencia kapacitás

Heroin huzamos használata során a tolerancia megjelenése mellett számolni kell a fizikai dependencia kialakulásával. A fizikai dependencia olyan megváltozott fiziológiás állapotot jelent, amit a kábítószer folyamatosan ismétlődő használata idéz elő, és ezért a szervezetben adekvát mennyiségű drog jelenlétével kell számolni, hogy a fizikai egyensúly fennálljon. A folytonos adagolást az is szükségessé teszi, hogy az egyén elkerülje az elvonási tünetek kialakulását. A szer hirtelen megvonása, vagy kompetitív antagonistá alkal-

mazása jellegzetes elvonási vagy absztinencia szindrómát idéz elő, melynek tünetei sokszor elmentések a kérdéses drog akut hatásaival, illetve a drog kis dózisaival a tünetek elnyomhatók, megszüntethetők. Ha a drogot hosszabb ideig használják, ekkor jelentkezik a fizikai dependencia, viszont alkalmi droghasználat nem okoz fizikai függőséget.

Állatkísérletekben, ha a vizsgált drog képes elnyomni az absztinencia szindrómát morfin-dependens majmokon, az absztinencia szuppresszió hatékonyságát fizikai dependencia kapacitásának nevezzük [4, 43, 52-55]. A jelenleg ismert és állatkísérletekben vizsgált szintetikus és félszintetikus vegyületek között több olyan is található, melynek fizikai dependencia kapacitása jóval felülmúlja a heroin dependencia kapacitását. Eddy és munkatársai [4] a fájdalomcsillapító hatás és a fizikai dependencia tulajdonságok között összefüggést találtak. A szintetikus fájdalomcsillapítók és a morfinszármazékok esetében a fájdalomcsillapító hatás és a fizikai dependencia együtt jelentkezik, tisztán fájdalomcsillapító hatású vegyületet eddig nem találtak. A heroint nemcsak fájdalomcsillapító hatás, hanem a fizikai dependencia tulajdonságok (*addiction liability*) tekintetében is megelőzi számos morfin-vázis vegyület. Így például az oximorfon, a dihidromorfinon, a metadon is hatékonyabb a heroinnál a fizikai dependenciát tekintve.

Eddy és munkatársai [4] egy szintetikus morfinánt találtak a leghatékonyabbnak. Az alábbiakban bemutatjuk néhány vegyület hatékonysági sorrendjét a morfinra (100) vonatkoztatva: (-)-N-feniletil-3-hidroxi-morfinán (3333) > oximorfon (1000) > metadon (833) > dihidromorfinon, metopon (714) > dihidrodezomorfin D (500) > dihidro-morfin (333) > heroin (278) > morfin (100) > oxikodon (76) > kodein (19).

Knoll és munkatársainak [56] vizsgálatai alapján az azidomorfin származékok esetén a morfinhoz viszonyított fájdalomcsillapító hatás jelentős növekedése nem eredményezi a dependencia-kapacitás növekedését.

A fizikai dependencia meghatározása lényeges szempont az új opioid típusú fájdalomcsillapítók tesztelése során. Ezeket a vizsgálatokat rhesus majmokon végzik, mivel a kapott eredmények nagyfokú hasonlóságot mutatnak az embereken végzett megfigyelésekkel. Ez azt jelenti, hogy ha egy morfin származék rhesus majmokon súlyos dependenciát okoz, emberen is hasonló eredmények várhatók. A módszer tulajdonképpen szup-

ressziós teszt, az új vegyületeket morfin-dependens majmokon vizsgálják [4, 43, 52-55]. Az állatok legalább 30 napon keresztül minden 6 órában morfin injekciót (3 mg/kg, sc adagolás) kapnak, majd az újonnan tesztelt vegyületeket (sc adagolás) az utolsó morfin adag után 15 órával adják be és megfigyelik az esetlegesen jelentkező elvonási tünetek intenzitását és időtartamát. Amennyiben a kérdéses új vegyület hatékonynak bizonyul, meghatározzák a dependencia kapacitást is. Ez akkor lehetséges, ha az anyagból nagyobb mennyiség áll rendelkezésre. Szubkután adagolás mellett az állatok 35-45 napig kapják, majd hirtelen megvonják és értékelik az absztinencia szindróma intenzitását és időtartamát.

A fizikai dependencia vizsgálatára további tesztet dolgoztak ki, egy adott vegyület fizikai dependencia kapacitása meghatározható patkányokon [57] és egereken is [58, 59]. Patkányok esetében az elvonási tüneteket értékelik, míg egéren az opioid elvonásakor jelentkező ugrások időegységre vonatkozó számát (*jumping behaviour*) vizsgálják.

A heroin dependencia súlyossága több tényezőtől függ [60]. Az intravénás heroinhasználat sokkal súlyosabb dependenciát idéz elő, mint a heroin inhalációs adagolása. A dependencia súlyossága ezenkívül függ a dózis nagyságától és a droghasználat időtartamától.

Barrio és munkatársai [61] azt tapasztalták, hogy azoknál a heroinistáknál, akik rövid ideig (< 5 év) használtak heroint, a dependencia súlyosságát az adagolás módja jelentősen befolyásolja. A dependenciát sokkal súlyosabbnak találták az intravénás és az inhalációs adagolásnál, mint a szippantásos módszer esetén. Ötévi folyamatos heroin használat után magas fokú dependencia alakul ki, melynek súlyossága független az adagolás módjától. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az intravénás és inhalációs heroin használat esetén a dependencia gyorsabban fejlődik ki, mint a szippantásos módszer alkalmazásakor.

Kanof és munkatársai [62] olyan heroinisták esetén vizsgálták a dependencia súlyosságát, akik a heroint hosszabb ideje (átlagosan 13 év) használták. Az elvonási tüneteket naloxon és placebo injekcióval váltották ki, az értékeléshez objektív és szubjektív opiát elvonási skálát használtak. Meglepő módon azt tapasztalták, hogy a heroinisták között van egy olyan csoport, melynek tagjai képesek alacsony szintű fizikai dependenciát fenntartani, annak ellenére, hogy rendszeresen használják a heroint.

Pszichés dependencia

Az egyén erős késztetést érez, hogy az egyszer már kipróbált szer hatását újra átélje (a heroin utáni sóvárgásban), és ez vezet a drogkereső magatartáshoz, valamint a megerősítő (*reinforcing*) effektus kialakulásához. Ezek a viselkedési változások eredményezik a pszichikai dependencia megjelenését [52, 53, 63]. A drogkereső magatartás felerősödéséhez hozzájárul az elvonási szindróma is, ha a szerrel szemben kialakult a fizikai dependencia. Ekkor a kábítószer iránti vágyakozást a negatív megerősítő hatás idézi elő, vagyis az elvonási tünetektől való félelem és averzió. A pszichikai dependencia a legtöbb esetben megelőzi a fizikai dependenciát, de nem vezet szükségszerűen ahhoz. Korábban azt gondolták, hogy a drogkereső magatartás csak a fizikai dependencia kialakulása után jelentkezik. Később kiderült, hogy a drogkereső magatartás a fizikai dependencia hiányában is létrejön, és elsősorban a pszichikai dependencia megnyilvánulása. A heroin elvonókúra után a visszaesés – ha van lehetőség a drog megszerzésére – rendkívül gyakori. A pszichés függőség – a drogtól való emocionális függés, az abúzusra való hajlam – a heroin használatának a fő veszélyforrása, és ez okozza a visszaesést [64]. A visszaesés és az ezzel járó drogkereső magatartás jól modellezhető állatkísérletekben is [65].

Fiziológiás hatások

A krónikus heroin használat esetén a mérgezésre jellemző szomatikus tünetek is kialakulnak [66]. A heroinista fizikai állapota fokozatosan romlik. A bőr halványsárga színű, száraz, korpázó lesz. A haj őszül és csomókban hull. Jellegzetes a légzésdepresszív hatás, a túladagolásos halálesetek zöme erre vezethető vissza. Az emésztőnedvek hiányos termelődése étvágytalanságot okoz, és ez súlycsökkenéshez vezet. Az addikt gyakran panaszkodik székrekedésre is, ez utóbbi megszűnése után viszont hasmenés jelentkezik. Jellegzetes mellékhatás a pupillaszűkület, emiatt a drogos látása romlik, különösen sötétben. A pszichés dependencia miatt az egyén viselkedése is jelentős mértékben megváltozik: a drog folytonos megszerzési kényszere, valamint az a tény, hogy a herointól nem tud szabadulni, depresszióssá és apatikussá teszi. A heroinisták szexuális funkciói csökkentek, egy idő múlva a szexet a heroin helyettesíti. Ugyanakkor, ha a heroinista nők teherbe esnek, az újszülött is heroinista lesz, mivel a hero-

in átjut a placentán, és a magzat szervezetébe kerül. Számos esetben az újszülött életét a légzésdepresszió miatt morfin antagonistá (nalorfin, naloxon) adásával tudták csak megmenteni [33].

Az intravénás injekció használata szintén számos komplikációt okoz, melyek könnyen felismerhetők. Az intravénás adagolás miatt a vénák összeesettek és összeszabdalnak, a nem steril injekciós tű használata bakteriális fertőzést okoz a vérerekben, és a vese és a máj megbetegedéseit idézi elő. A kábítószeresek közös tűhasználatát jelentősen hozzájárult a vírusos fertőzőes betegségek (HIV, hepatitis) elterjedéséhez [14, 15, 67-69]. A heroin légzésdepressziós hatása miatt gyakoriak a tüdő megbetegedései is, mint például a tuberkulózis és a tüdőgyulladás. Az utcán árult heroin emellett olyan adalékanyagokat tartalmazhat, melyek nem oldódnak fel teljesen az injekció készítése során és az erek eltömődését okozzák. Ennek következményeként is fertőzések léphetnek fel.

Vizsgálatok egészséges önkénteseken

A heroin fiziológiás hatásait több kutatócsoport vizsgálta, egyrészt egészséges önkénteseken, valamint posztaddikt egyéneken. Megemlítendő, hogy a megfigyelt tünetek nagy része megegyezik a heroin elvonásakor észlelt tünetekkel. *Smith és Beecher* [6] egészséges önkénteseken vizsgálta a szubkután adott heroin szomatikus hatásait, és a legjellegzetesebb hatások a szédülés, a viszketés, a hányinger, a hányás és a zsibbadás voltak. *Martin és Fraser* [5] drogmentes posztaddikt egyéneken iv. injekcióban adott heroin (2,4-8 mg) opioid hatását tanulmányozták. A leggyakrabban előforduló tünetek a viszketés, szunyókálás (*nodding*), a gyomor felkavarodása, hányinger, izzadás, a száj kiszáradása, csuklás voltak. *Fraser és mtsai* [70] drogmentes posztaddikt önkénteseken napi 10 mg iv. heroin fiziológiás hatását vizsgálták kórházban 61 napon keresztül. A kontroll csoport placebot kapott és kettős vakpróbát alkalmaztak. Nem találtak szignifikáns változást a szisztolés vérnyomásban, viszont a rektális hőmérséklet jelentős emelkedést mutatott. A heroint fogyasztók esetén az adagolás befejezésekor súlycsökkenést tapasztaltak, placebo adagolásnál viszont súlygyarapodást észleltek. A heroin adagolás során gyakori volt a hányinger is.

A heroin jelentősen csökkentette a vizsgált személyek fizikai aktivitását, ami abban nyilvánult meg, hogy a betegek sokkal több időt töltöttek el az ágyban heverészve. Nagymértékben megnőtt a szunyókálással (*nodding*) eltöltött idő is. A vér- és

vizeletvizsgálat, valamint a májfunkció tesztek nem mutattak szignifikáns elváltozást.

Jasinski és Preston [7] drogmentes posztaddikt egyéneken vizsgálták 10 mg iv adott heroin fiziológiai hatásait. Nem tapasztaltak jelentős hatást a vérnyomásra, a pulzusra és a rektális hőmérsékletre.

Comer és mtsai [71] heroinista önkénteseken vizsgálták az intravénásan adott heroin fiziológiai hatásait. A miotikus hatást heroin dependens egyéneken jóval rövidebb időtartamúnak mérték, mint a nem dependens posztaddikt egyének esetében. Magas heroin dózisok (50-70 mg / 70 kg) szignifikáns csökkenést idéztek elő az artériás oxigén telítettségben. A diasztolés vérnyomásban viszont csak kismértékű, átmeneti növekedést tapasztaltak, míg a szisztolés vérnyomást az intravénásan adott heroin nem befolyásolta.

Addikció

Az addikció, a dependencia és az abúzus fogalmak egymással nem felcserélhetők, egymás szinonimáiként nem használhatók. Ennek ellenére a médiában, az ismeretterjesztő irodalomban, de még a tudományos közleményekben is gyakran van példa a helytelen használatukra.

Az addikció [43, 63, 72-75] olyan periódikus vagy krónikus intoxikáció állapota, amit a kábítószer ismételt fogyasztása okoz. Jellemzői: (1) ellenállhatatlan vágy vagy szükséglet (megerősítés) a kábítószer szedésének a folytatására és a kábítószer bármilyen módon való megszerzésére, (2) a dózis folyamatos növelésének a tendenciája, (3) a kábítószer hatása pszichikai és fizikai függőséget idéz elő, (4) káros hatás az egyénre és a társadalomra.

A heroin hosszú időn át való használata addikcióhoz vezet. Az addikció egy krónikus, visszaeséssel, kiújulással jellemezhető betegség, melyet a drog újbóli, megerősítő használata, valamint a drogkereső magatartás jellemez, és az agyban jelentős molekuláris és neurokémiai változások jönnek létre.

A heroin addikció fő ismertetőjegyei tehát a fizikai dependencia és az elvonási tünetek megjelenése, de az esetek többségében a heroinista sóvárgása, vágyakozása a drog után, illetve a visszaesés olyankor is tapasztalható, amikor az elvonási tünetek hetekkel, hónapokkal azelőtt elmúltak. A heroin használata során számolni kell a nagyfokú tolerancia és fizikai dependencia kialakulásával, melyek szintén jelentős motivációs tényezők a

drog megerősítő használatára. Akárcsak a többi kábítószer használatakor, a heroinista fokozatosan egyre több időt és energiát áldoz arra, hogy beszeresse és beadja magának a kábítószerét. Miután az addikció kialakult, a heroinista elsődleges életcélja a drog keresése és használata. A tolerancia kiélezi a drog utánpótlás megszerzésének a problémáját, és a beteg újra kezdi a heroin önadagolását.

A heroin viselkedés-farmakológiája

A heroin önadagolása állatkísérletekben (majom, patkány) is jól tanulmányozható [63], és ezek a farmakológiai, valamint a viselkedés-farmakológiai vizsgálatok eredményei jelentősen hozzájárulnak az önadagolás jobb megértéséhez az embereken. A laboratóriumi állatok könnyen megtanulják a heroin vagy a morfin intravénás önadagolását. A rhesus majmok pl. a napi morfin vagy heroin dózist fokozatosan növelik és néhány hét alatt elérnek egy olyan állandósult állapotot, amikor a jutalom vagy kellemes érzés még tapasztalható, de az elvonási tünetek még nem jelentkeznek. Amennyiben az opioidot sóoldattal helyettesítik, az állat még hetekig folytatja az önadagolást [76-79]. Rhesus majmok az inhalációval történő adagolást is könnyen megtanulják, és bizonyítható volt, hogy az önadagolást illetően a heroin pozitív megerősítő hatással bír inhalációs használat során is [80].

Comer és munkatársai [71] heroinista önkénteseken az intravénásan és az intranazálisan adott heroin hatását hasonlították össze. A szubjektív hatások tekintetében az intravénásan adagolt heroin négyszer hatékonyabb volt, mint a szippantással adott, viszont mindkét adagolás esetén a megerősítő (*reinforcing*) hatékonyság hasonló volt, vagyis az újbóli önadagolás a szippantás esetén is kialakul. Ugyancsak Comer és munkatársai [81] bizonyították, hogy a heroin önadagolást alternatív megerősítő (*reinforcer*) mint pl. a pénz csökkenti. A klinikai vizsgálatban olyan heroinista önkéntesek vettek részt, akik naponta 20-40 mg morfint kaptak orálisan (fenntartó dózis), hogy a kísérletek során elkerüljék a fizikai dependencia kialakulását. A vizsgálatban résztvevők naponta egyszer intravénás heroin injekciót kaptak, majd választási lehetőségük volt: kérhettek egy újabb injekciót, vagy pénzt. Főleg alacsony heroin dózisok esetén többen a pénzt választották.

A heroin önadagolásakor jelentkező hatásnak akut és krónikus formáit különböztetjük meg. Az akut hatások általában gyorsan jelentkeznek a

drog bevétele után és a droghatás megerősítő (*reinforcer*) és averzív (toxikus) komponensei viszonylag jól elkülöníthetők. A krónikus droghatás lassabban alakul ki, nehezebben érzékelhető, sokáig alattomosan rejtve maradhat. A krónikus megerősítő hatások két legfontosabb változata a tolerancia és dependencia, míg a krónikus averzív hatások között a szervkárosodások és a kognitív, viselkedésbeli funkciózavarok emelhetők ki. Néhány esetben a megerősítő hatások olyan intenzívek lehetnek, hogy a kábítószer-élvező nem vesz tudomást az averzív következményekről. Ilyen esetben az egyén annak ellenére is folytatja a drog fogyasztását, hogy a megerősítő hatásokkal párhuzamosan averzív hatások is jelentkeznek. A heroinista annak ellenére fecskendezi be a heroint, hogy tudja: ugyanazzal a dózissal a társai túlada-golták magukat és meghaltak.

A drogok a megerősítő hatásukat kétféleképpen fejthetik ki [63, 82-85]:

1. Pozitív, kellemes jutalmazó (*rewarding*) hatásuk lehet. Az önadagolásra betanított állatok több ezerszer lenyomják az adagoló kart, hogy heroin vagy kokain injekcióhoz jussanak, és ha szabadon hozzáférhetnek, olyan nagy dózisokban kezdik a szert adagolni maguknak, amelyek súlyos toxikus hatásokat okozhatnak és önpusztító viselkedést idéznek elő.
2. A drogok, így a heroin is bizonyos kellemetlen állapotok enyhítésére is alkalmasak, mint pl. a fájdalom, a szorongás és a depresszió. A megerősítésnek ez a formája a negatív megerősítés. A negatív megerősítés egyik speciális formája az elvonási tünetek enyhítésének, megszüntetésének a mechanizmusa. Ha az elvonási jelenségek fellépnek, az elvonástól való megkönnyebbedés különösen hatékony megerősítő mechanizmus.

IRODALOM

1. Hosztafi, S.: Acta Pharm. Hung. 71, 233-242 (2001).
2. Hosztafi, S.: Acta Pharm. Hung. 71, 373-383 (2001).
3. Hosztafi, S.: Acta Pharm. Hung. 73, 197-205 (2003).
4. Eddy, N.B., Halbach, H., Braenden, O.J.: Bull. WHO 14, 353-402 (1956).
5. Martin, W.R., Fraser, H.F.: J. Pharm. Exp. Ther. 133, 388-399 (1961).
6. Smith, G.M., Beecher, H.K.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 136, 47-52 (1962).
7. Jasinski, D.R., Preston, K.L.: Drug Alcohol Depend. 17, 301-310 (1986).
8. Reynolds, A.K., Randall, L.O.: Morphine and Allied Drugs University of Toronto Press, 1957, p. 124-131.
9. Jaffe, J.H.: In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th Edition, Editors: Goodman Gilman, A., Goodman, L.S., Gilman, A. 1980. Mac-Millan Publ. Co. New York. p. 535-584.
10. Dole, V.P., Nyswander, M.E., Kreek, M.J.: Arch. Intern. Med. 118, 304-309 (1966).
11. Fraser, H.F., Van Horn, G.D., Martin, W.R., Wolbach, A.B., Isbell, H.: J. Pharm. Exp. Ther. 133, 371-387 (1961).
12. Martin, W.R., Sloan, B.S., Shapira, J.D., Jasinski, D.R.: Clin. Pharmacol. Ther. 12, 245-258 (1971).
13. Hutcheson, D.M., Everitt, B.J., Robbins, T.W., Dickinson, A.: Nature Neurosci. (9) 943-947 (2001).
14. Needle sharing among intravenous drug abusers: National and international perspectives. NIDA Research Monograph vol. 80 Edited by Battjes, R.J., Pickens, R.W. 1988.
15. Ingold, F.R., Ingold, S.: Bull. Narcotics 41(1-2) 67-81 (1989).
16. Obadia, Y., Feroni, I., Perrin, V., Vlahov, D., Moatti, J.P.: Am. J. Public Health 89, 1852-1854 (1999).
17. Svendsen, R.N., Kofod, S.: Ugeskr. Laeger 155, 227-231 (1993).
18. Coffin, P.O., Linas, B.P., Factor, S.H., Vlahov, D.: J. Urban Health 77, 781-793 (2000).
19. Strang, J., Des Jarlais, D.C., Griffiths, P., Gossop, M.: Br. J. Addict. 87, 473-483 (1992).
20. Griffiths, P., Gossop, M., Powis, B., Strang, J.: Br. J. Addict. 87, 485-491 (1992).
21. Griffiths, P., Gossop, M., Powis, B., Strang, J.: Addiction 89, 301-309 (1994).
22. Strang, J., Griffiths, P., Powis, B., Abbey, J., Gossop, M.: Drug Alcohol Depend. 46, 115-118 (1997).
23. Mathias, R.: NIDA Notes 14(2)1, 10-11 (1999).
24. Hendriks, V.M., van den Brink, W., Blanken, P., Bosman, I.J., van Ree, J.M.: Eur. Neuropsychopharmacol. (3) 241-252 (2001).
25. De La Fuente, L., Barrio, G., Royuela, L., Bravo, M.J.: Addiction 92, 1749-1763 (1997).
26. Carpenter, M.J., Chutuape, M.A., Stitzer, M.L.: Drug Alcohol Depend. 53, 11-15 (1998).
27. Schottenfeld, R.S., O'Malley, S., Abdul-Salaam, K., O'Connor, P.G.: J. Subst. Abuse Treat. 10, 5-10 (1993).
28. Kaye, S., Darke, S., Finlay-Jones, R.: Drug Alcohol Depend. 53, 79-86 (1998).
29. Darke, S., Ross, J.: Addiction 97, 1383-1394 (2002).
30. Wyler, D., Zollinger, U.: Arch. Kriminol. 200, 154-158 (1997).
31. Howe, R.C., Hegge, F.C., Philips, J.L.: Drug Alcohol Depend. 5, 341-356 (1980).
32. Howe, R.C., Hegge, F.C., Philips, J.L.: Drug Alcohol Depend. 6, 149-161 (1980).
33. Klenka, H.M.: Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) 293, 745-746 (1986).
34. Eddy, N.B.: Bull. Narcotics 5(2) 39-44 (1953).
35. Gossop, M., Strang, J.: Br. J. Psychiatry 158, 697-699 (1991).
36. Gossop, M., Bradley, B., Philips, G.T.: Addict. Behav. 12, 1-6 (1987).
37. O'Brien, C.P. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Edition, Editors: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Goodman Gilman, A., 1996 The McGraw-Hill Co. Inc. p. 557-577.
38. Weinstein, A., Wilson, S., Bailey, J., Myles, J., Nutt, D.: Drug Alcohol Depend. 48, 25-31 (1997).
39. O'Brien, C.P.: Pharmacol. Revs. 27, 533-543 (1975).
40. Smolka, M., Schmidt, L.G.: Addiction 94, 1191-1198 (1999).

41. Kolb, L., Himmelsbach, C.K.: *Amer. J. Psychiatr.* 94, 759 (1938).
42. Himmelsbach, C.K.: *J. Pharmacol.* 67, 239-249 (1939).
43. Halbach, H., Eddy, N.B.: *Bulletin WHO* 28, 139-173 (1963).
44. Handelsman, L., Cochrane, K.J., Aronson, M.J., Ness, R., Rubinstein, K.J., Kanof, P.D.: *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 13, 293-308 (1987).
45. Martin, W.R.: *Pharmacol. Reviews* 35, 283-323 (1984).
46. Wikler, A., Fraser, H.F., Isbell, H.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 109, 8-20 (1953).
47. Eddy, N.B., Lee, L.E., Harris, C.A.: *Bull. Narcotics* 11(1) 3-17 (1959).
48. Blachley, P.H.: *J. Am. Med. Assoc.* 244, 334-335 (1975).
49. Judson, B.A., Himmelberger, D.U., Goldstein, A.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 27, 492-501 (1980).
50. Brocco, M., Deneau, G.A., Killian, K.F.: *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 17, 56-58 (1974).
51. Martin, W.R., Jasinski, D.R., Mansky, P.A.: *Arch. Gen. Psych.* 28, 784-791 (1973).
52. Eddy, N.B., Halbach, H., Isbell, H., Seevers, M.H.: *Bull. WHO* 32, 721-733 (1965).
53. Woolverton, W.L., Schuster, C.R.: *Pharmacol. Reviews* 35, 33-52 (1983).
54. Nahas, G.G.: *Bull. Narcotics* 33(2) 1-19 (1981).
55. Yanagita, T.: *Bull. Narcotics* 25(4) 57-64 (1973).
56. Knoll, J.: *Neuropharmacology* 14, 921-926 (1975).
57. Buckett, W.R.: *Psychopharmacologia* 6, 410-416 (1964).
58. Saelens, J.K., Granat, F.R., Sawyer, W.K.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 190, 213-218 (1971).
59. Nakamura, H., Yokoyama, Y., Shimizu, M.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 263, 164-176 (1983).
60. Gossop, M., Griffiths, P., Powis, P., Strang, J.: *Br. J. Addict.* 87, 1527-1536 (1992).
61. Barrio, G., De La Fuente, L., Lew, C., Royuela, L., Bravo, M.J., Torrens, M.: *Drug Alcohol Depend.* 63, 169-177 (2001).
62. Kanof, P.D., Aronson, M.J., Ness, R., Cochrane, K.J., Horvath, T.B., Handelsman, L.: *Drug Alcohol Depend.* 27, 253-262 (1991).
63. van Ree, J.M., Gerrits, M.A. F. M., Vanderschuren, L.J. M.J.: *Pharmacol. Reviews* 51, 341-396 (1999).
64. Shalev, U., Grimm, J.W., Shaham, Y.: *Pharmacol. Reviews* 54, 1-42 (2002).
65. Shaham, Y., Rajabi, H., Stewart, J.: *J. Neurosci.* 16, 1957-1963 (1996).
66. Cherubin, C.E., Sapira, J.D.: *Ann. Intern. Med.* 119, 1017-1028 (1993).
67. Novick, D.M., Khan, I., Kreek, M.J.: *Bull. Narcotics* 38(1-2) 15-25 (1986).
68. Ingold, F.R., Toussirt, M.: *Bull. Narcotics* 44(1) 117-134 (1993).
69. Kreek, M.J.: *Handbook of Exp. Pharmacol.* 118, 487-562 (1996).
70. Fraser, H.F., Jones, B.E., Rosenberg, D.E., Thompson, A.K.: *Bull. Narcotics* 16(3) 17-23 (1964).
71. Comer, S.D., Collins, E.D., MacArthur, R.B., Fischman, M.W.: *Psychopharmacology (Berlin)* 143, 327-38 (1999).
72. Bell, D.S.: *Bull. Narcotics* 22(2) 21-32 (1970).
73. Gerevich, J.: *Orvosi Hetilap* 135, 2805-2814 (1994).
74. Kreek, M.J.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 937, 27-49 (2001).
75. Robinson, T.E., Berridge, K.C.: *Annu. Rev. Psychol.* 54, 25-53 (2003).
76. Harrigan, S.E., Downs, D.A.: *Life Sciences* 22, 619-623 (1978).
77. van Ree, J.M., Slagen, J.L., de Wied, D.: *J. Pharm. Exp. Ther.* 204, 547-557 (1978).
78. De Vry, J., Donselaar, I., van Ree, J.M.: *Eur. J. Pharmacol.* 161, 19-25 (1989).
79. Koob, G.F., Pettit, H.O., Ettenberg, A., Bloom, F.E.: *J. Pharm. Exp. Ther.* 229, 481-486 (1984).
80. Mattox, A.J., Carroll, M.E.: *Psychopharmacology (Berlin)* 125, 195-201 (1996).
81. Comer, S.D., Collins, E.D., Wilson, S.T., Donovan, M.R., Foltin, R.W., Fischman, M.W.: *Eur. J. Pharmacol.* 345, 13-26 (1998).
82. Koob, G.F.: *Trends in Pharmacol. Sci.* 13, 177-184 (1992).
83. Hubner, C.B., Kornetsky, C.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 260, 562-567 (1992).
84. Schulteis, G., Koob, G.F.: *Neurochem. Res.* 21, 1437-1454 (1996).
85. Herz, A.: *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 76, 252-258 (1998).

Szerzői útmutató

As *Acta Pharmaceutica Hungarica* a gyógyszerészek tudományok területéről küldött cikkeket, kísérletes kutatásokról cikkeket, újelt készítményekről, de főként készítmények összehasonlító és más kísérletes (fiziológiai, anatómiai) tanulmányok, valamint Ph.D. és D.Sc. értekezések kísérletek készítése is.

Hasznos közlések vagy olyan szerzői kollektívák magyar nyelvű kéréseit küldjük, ahol az első szerző magyar. Lehetőség van külföldi helyettesítő szerzővel, külföldi jelentőségű kísérletek magyar nyelvű átláthatóság készítése is, az első megjelentés időpontjától számított egy éven belül, az első kiadás kiadásának adatainak megjelölésével.

Küldés feltételei

1. Összegezési kísérletek, legfeljebb 25 gépelt oldal terjedelemben. Ezek megírása általában a szerkesztőség felkérésére kerülhet, illetve az erre irányuló kérésre válaszolva elkészíthetjük a szerkesztőség felkérésére.

2. Kísérletek, legfeljebb 12 gépelt oldal terjedelemben. Az ábrák és táblázatok együttes mérete maximum 10 lehet.

3. Rövid közlések, legfeljebb 4 gépelt oldal terjedelemben (maximálisan legfeljebb 4 ábra és táblázat). A kísérletek megjelentése során a rövid közlések elnyert évenként.

4. Ph.D. értekezések összehasonlító kísérletek, legfeljebb 25 oldal terjedelemben.

Feladatunk nagy terjedelmű dolgozatok esetében a szerkesztőség felkérésére a jogot arra, hogy a lektori javaslatok alapján a szerzőt felkérje dolgozatának rövid közléstípusú való átláthatóságára.

A kézirat átláthatóságának módja

a) Átláthatóság szempontjai

A kézirat elektronikus, e-mail címet kell a felkérés szerkesztőség e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

A táblázatok kiírása e-mail címet, címet és címet szerkesztőség e-mail címére elküldeni.

As ábrák és egyéb illusztrációk olyan méretben kell elküldeni, hogy azok nyomtatás szerkesztőség átláthatóság legyenek. As átláthatóság e-mail címet kell elküldeni, az elnevezésben az átláthatóság fel kell tüntetni. Javasolt formátum jpg, tiff.

As írásbeli hivatkozások kiírása, a hivatkozások szerkesztőség e-mail címére elküldeni. A hivatkozások a szerkesztőség e-mail címére elküldeni.

A hivatkozások módja

Feladatunk

1. Rácz, L. K., Mészáros, S. M., Rácz, E. J., Fehér, L. C.: *J. Pharm. Sci.* 86, 481-484 (1997)

Szerzők

2. Gyarmati L., Rácz L., Pálos J., Csanád As A gyógyszer-technológia és kísérletek készítésének módszerei. Medicina, Budapest, 1982. 147-152. old.

Közlés

3. Arisz, E. J.: *Biometrics* - an impediment to the use of drugs and agrochemicals. In: Krutskov, A.M. (ed): *Chiral Separations by HPLC*. Ellis Horwood, Chichester, 1989. pp. 31-38.

Szerzők

4. U.S. Pat. 3 425-422 (1968)

Környezet-ellenőrzés

5. Dumas, R.: *Polymer Therapeutics Targeting drugs and genes to tumors*. 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences. Eur. J. Pharm. Sci. 11, (2000) 51-52.

Internet hivatkozás teljes URL-cím a szerkesztőség e-mail címére és az első kiadás az e-mail címére.

6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37866662> ID= 37866662 [2008. 08. 05.] As gyógyszer-technológia és kísérletek készítése - Gyógyszer-technológia és kísérletek készítése a szerkesztőség e-mail címére.

As idegen nyelvű kísérletek helyettesítői: Fehér R. és Magyar E.: *Orvosi helyettesítői*. Akadémiai Kiadó, 1992. leggyen az idegen nyelvű, a kísérletek készítése és helyettesítői szerkesztőség e-mail címére. *Erőss-Géres T. és Csányi E.: A kísérletek készítése és helyettesítői*. Akadémiai Kiadó, 1972; F. Csányi R., Fehér R. és Magyar E.: *Kísérletek készítése*. Medicina Kiadó, 1982; valamint F. Csányi R. és Magyar E.: *Szerkesztőség e-mail címére*. Magyar Kísérletek Egyesülete, 1996.

A kísérletek készítése megjelölésében az *As kísérletek készítése* e-mail címére.

b) A kézirat felkérés

A kísérletek szerkesztőség e-mail címére elküldeni

A dolgozat e-mail címére elküldeni.

A szerzők e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

A szerzők e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

A dolgozat e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

A magyar nyelvű összehasonlító kísérletek a dolgozat e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

Kísérletek A dolgozat e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

A dolgozat e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

A dolgozat e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

Szerzők, amely tartalmazza a szerkesztőség e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

Kísérletek A dolgozat e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

Kísérletek e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

Szerzők

A dolgozat e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

As kísérletek e-mail címére.

Szerzők

Kísérletek e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

As kísérletek e-mail címére elküldeni a szerkesztőség e-mail címére.

Szerzők e-mail címére.

